



Universidade de Aveiro Departamento de Física
2008



UNIVERSIDADE DE AVEIRO
SERVIÇOS DE DOCUMENTAÇÃO

✓
226568

VIVIANA MARIA DE
OLIVEIRA CORREIA
PINTO

Aplicação da dosimetria de alanina/EPR *in vivo* em
braquiterapia MDR ginecológica

UA-SD



294798



Universidade de Aveiro Departamento de Física
2008

**VIVIANA MARIA DE
OLIVEIRA CORREIA
PINTO**

**Aplicação da dosimetria de alanina/EPR *in vivo* em
braquiterapia MDR ginecológica**

Dissertação de Mestrado apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Engenharia Física, realizada sob a orientação científica do Prof. Dr. Luiz Fernando Ribeiro Pereira, Professor Auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.

O júri

Presidente

Prof. Doutor João Filipe Calapez de Albuquerque Veloso

Professor Auxiliar Convidado do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Joaquim Marques Ferreira dos Santos

Professor Associado com Agregação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Prof. Doutor Luiz Fernando Ribeiro Pereira

Professor Auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro (Orientador)

Agradecimentos

Agradeço, principalmente ao meu orientador, Prof. Doutor Luiz Pereira, pelo apoio, colaboração, disponibilidade, entusiasmo e motivação que me transmitiu ao longo de todo o desenvolvimento da dissertação/projecto. Agradeço-lhe ainda por permitir que eu fizesse parte da realização deste trabalho inovador, que se apresentou como um passo importante na área de investigação de Física Médica, área que sempre me fascinou durante o meu percurso académico.

Agradeço a todo o serviço de Radioterapia do IPO Instituto Francisco Gentil do Porto, em especial aos físicos Alexandre Pereira e Rui Pirraco e à Dr.^a Joana Lencart, directora do serviço de Física de Radioterapia, pela amabilidade com que nos receberam, e pela dedicação e disponibilidade que mostraram no decorrer da investigação.

Ao meu namorado, Sérgio, pelo carinho, dedicação e paciência que sempre teve, e pela sempre motivação e presença ao longo do meu percurso universitário.

À minha família, particularmente, aos meus pais e à irmã, que sempre me incentivaram e que permitiram que eu chegasse até aqui.

Palavras-chave

Ressonância Paramagnética Electrónica, dosimetria, braquiterapia, alanina/EPR *in vivo*

Resumo

O controlo de qualidade em tratamentos de braquiterapia é uma área importante e inovadora da física médica. Neste trabalho realizou-se dosimetria *in vivo* usando a alanina na determinação das doses irradiados no recto em tratamento de tumores ginecológicos, nomeadamente do endométrio operado (cancro da vagina), em Braquiterapia de alta taxa de dose (HDR). Efectua-se a medição da dose absorvida pelos órgãos de risco, no tratamento ginecológico, como o recto, e comparam-se estes valores medidos com os valores calculados pelo sistema de planeamento no serviço de braquiterapia do IPO-Porto. Este estudo foi desenvolvido com a utilização de dosímetros de alanina, analisados com a técnica de espectroscopia da ressonância electrónica paramagnética (EPR). Às pacientes foram prescritas doses, no volume alvo do tumor, de cerca de 5Gy e 7Gy e foi utilizada como fonte o ^{192}Ir . Foi feita uma curva de calibração numa gama de doses de 1 a 30Gy. Esta possibilita a determinação da dose recebida pelo recto da paciente. Os dados experimentais foram recolhidos através de um cateter rectal com os dosímetros, localizados em pontos específicos, durante o tratamento. Para uma maior exactidão dos resultados, foi calculada a densidade de *spins*, tendo em conta a reconstrução teórica do espectro de EPR. A dose foi avaliada pela reconstrução do sinal EPR, a partir do espectro experimental, considerando a curva de calibração. Na comparação dos resultados com o previsto pelo sistema de planeamento foi possível observar uma correspondência credível (dentro das margens de erro do sistema e da dosimetria utilizada) podendo-se considerar que os dados obtidos, pela primeira vez em MDR abaixo de 10 Gy são confiáveis, tornando assim esta técnica uma importante mais-valia para o controle radioterapêutico.

Keywords

Electron Paramagnetic Resonance, dosimetry, brachithery, alanine/EPR *in vivo*

Abstract

Since many years the dose delivery control in brachytherapy has been found to be one of the most important fields of study, due to its very high importance on the gynecology tumor treatment, efficiency and safety. Currently there are no precise methods for control the delivered dose and all treatments are based on software simulations, taking into account a rectal probe for reference.

In this work we showed the results of gynecology tumor treatment control using the alanine / EPR dosimeter method and then we compare these results with the results obtained by planning system of brachytherapy service from IPO-Porto. With the possibility to use alanine as dosimeter, due to linear dose response of electron paramagnetic resonance (EPR) signal of irradiated samples, a new brachytherapy dose control framework has been opened. The High Dose Rate (HDR) brachytherapy was used in a dose near 5 and 7 Gy, with a ^{192}Ir source. A previous calibration curve was made in a dose ranging from 1 to 30 Gy.

In spite of the traditional reading of the peak – to – peak intensity of central EPR spectrum line of a dosimeter, we perform a *spin* density calculation, taking into account the total EPR spectrum, and thus, increasing the accuracy. The linearity of that calibration data allows the further use to determine the dose delivered. The experimental data was collected via a rectal catheter with dosimeters located at specified points during the treatment. The dose was further evaluated by the EPR theoretical reconstruction from the experimental spectra and considering the calibration curve. In the final date compared with the expected values from the treatment planning system (TPS), was possible to see a true correspondence between both values. For the first time, results obtained for brachytherapy HDR under 10 Gy are trustable, which lead us to consideration to use that technique into a regular quality control of the brachytherapy radiation in gynecology treatment.

Índice

Índice	<i>i</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>ii</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>iv</i>
<i>Publicação</i>	<i>v</i>
<i>Motivação</i>	<i>1</i>
<i>Enquadramento</i>	<i>1</i>
1. <i>Introdução</i>	<i>3</i>
1.1. <i>Princípios da radiação</i>	<i>3</i>
1.2. <i>Grandezas utilizadas na dosimetria das radiações ionizantes</i>	<i>3</i>
2. <i>Fundamentos Teóricos</i>	<i>5</i>
2.1. <i>Radioterapia e Braquiterapia</i>	<i>5</i>
2.2. <i>Dosimetria alanina / EPR</i>	<i>9</i>
2.3. <i>Níveis de energia e espectro EPR da alanina</i>	<i>16</i>
2.4. <i>Dosimetria alanina / EPR em braquiterapia in vivo</i>	<i>20</i>
3. <i>Procedimento Experimental</i>	<i>21</i>
3.1. <i>Fonte radioactiva de ¹⁹¹Ir</i>	<i>21</i>
3.2. <i>MicroSelectron HDR-Nucletron</i>	<i>22</i>
3.3. <i>Casos Clínicos / Patologia</i>	<i>23</i>
3.4. <i>Curva de Calibração</i>	<i>23</i>
3.5. <i>Parâmetros EPR</i>	<i>25</i>
3.6. <i>Metodologia para procedimento in vivo</i>	<i>26</i>
4. <i>Tratamento de dados e Discussão de resultados</i>	<i>29</i>
4.1. <i>Reconstrução do Espectro EPR</i>	<i>29</i>
4.2. <i>Curva de Calibração</i>	<i>31</i>
4.3. <i>Resultados in vivo</i>	<i>34</i>
5. <i>Conclusões</i>	<i>42</i>
6. <i>Referências Bibliográficas</i>	<i>44</i>

Lista de Figuras

Figura 1 - Braquiterapia Intersticial. Sementes de iodo localizadas na próstata.	6
Figura 2 - Braquiterapia intracavitária. Implante colocado no colo do útero.	6
Figura 3 - Braquiterapia de implante temporário na mama.	6
Figura 4 - Orientação dos <i>spins</i> do material paramagnético.	12
Figura 5 - Espectro EPR (à esquerda) e derivada do espectro (à direita).	14
Figura 6 - Esquema do espectrómetro EPR.	15
Figura 7 - Espectrómetro EPR (<i>Bruker</i> ESP 300) utilizado na medição das doses absorvidas pela alanina, do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.	16
Figura 8 - Estrutura molecular da alanina.	16
Figura 9 - Três radicais livres formados quando a alanina é irradiada. Da esquerda para a direita, estão dispostas as estruturas R1, R2 e R3.	17
Figura 10 - Níveis de energia correspondentes ao electrão desemparelhado ao interaccionar com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 32.	18
Figura 11 - Gráfico da medida da intensidade pico-a-pico do espectro da alanina.	19
Figura 12 - <i>Microselectron (Nucletron)</i> disponível no serviço de Radioterapia do IPO-Porto (à esquerda) e <i>afterloader</i> (à direita).	23
Figura 13 - Sementes radioactivas de ^{125}I (à esquerda) e Cápsula de alanina (à direita).	24
Figura 14 - Fantoma utilizado no serviço de braquiterapia do IPO-Porto.	24
Figura 15 - Montagem experimental do cateter rectal com os dosímetros de alanina utilizado nas pacientes.	26
Figura 16 - Esquema da montagem experimental do cateter rectal com os dosímetros de alanina.	26
Figura 17 - Espectro EPR de uma cápsula de alanina irradiada	29
Figura 18 - Espectro EPR integrado de uma cápsula de alanina irradiada	30
Figura 19 - Ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, com o <i>Peakfit</i> .	30
Figura 20 - Comparação do ajuste teórico com os valores obtidos.	31
Figura 21 - Visualização do fantoma em radiografia.	32
Figura 22 - Visualização da curva das isodoses do sistema de planeamento no fantoma.	32
Figura 23 - Gráfico para a curva de calibração. Densidade de <i>spins</i> /K em função da dose planeada (Gy).	34
Figura 24 - Correspondência anatómica (em esquema) entre a imagem de raio-X de uma paciente e a localização dos dosímetros e fonte.	35

Figura 25 - Visualização de perfil da zona pélvica da paciente 1 em radiografia, com as respectivas marcações.	35
Figura 26 - Visualização de topo da zona pélvica da paciente 1 em radiografia, com as respectivas marcações.	36
Figura 27 - Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 1.	36
Figura 28 - Visualização lateral (à esquerda) e de topo (à direita) da zona pélvica da paciente 3, com a bexiga com localização anormal, em radiografia, com as respectivas marcações.	37
Figura 29 - Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 3.	37
Figura 30 - Visualização lateral (à direita) e de topo (à esquerda) da zona pélvica da paciente 4, em radiografia, com as respectivas marcações.	38
Figura 31 - Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 4.	38
Figura 32 - Sinal de um dosímetro irradiado com cerca de 2 Gy onde se mostram os piores efeitos de <i>background</i> que é possível de encontrar no EPR.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Tipos de implantes de braquiterapia e órgão onde este pode ser colocado.	7
Tabela 2 - Tratamentos de braquiterapia classificados respectivamente à taxa de dose.	8
Tabela 3 - Doses prescritas às cinco pacientes.	26
Tabela 4 - Parâmetros de aquisição da EPR.	29
Tabela 5 - Tabelas de doses da curva calibração e da posição dos pontos do fantoma.	33
Tabela 6 - Resultados obtidos para as doses planeadas / reconstruídas das cinco pacientes.	38

Publicação

Brachytherapy HDR dose evaluation in gynaecologic cancer treatment using a rectal probe with alanine / EPR dosimeters, V. Pinto, R. Pirraco, A. Pereira, T. Viterbo, J. Lencart, L. Pereira. Radiotherapy and Oncology, (2008) Vol 88, pp S381-S381, Suppl. 2, Meeting Abstract: 1194.

Comunicação em Poster em Conferência

Brachytherapy HDR dose evaluation in gynaecologic cancer treatment using a rectal probe with alanine / EPR dosimeters, V. Pinto, R. Pirraco, A. Pereira, T. Viterbo, J. Lencart, L. Pereira. ESTRO 27, September, 14 -18, 2008, Gotenburg, Sweden.

Motivação

Tratando-se de um trabalho na área da Física Médica, foi uma oportunidade única poder participar neste projecto, visto ser uma área que permite evoluções na Física que são de extrema importância no que diz respeito à medicina. Paralelamente a Física Médica é uma área pela qual sinto particular interesse. O presente trabalho poderá igualmente contribuir para a inovação e avanço da dosimetria em terapias de radiação, como a braquiterapia, pelos resultados exclusivos que se conseguiram obter.

Foi também uma boa oportunidade para compreender e experimentar o tipo de serviço que um engenheiro físico ou um físico presta, em ambiente hospitalar, visto que a primeira fase do trabalho foi realizada no Instituto Português de Oncologia no Porto – IPO. Esta primeira fase passou pela aplicação dos dosímetros *in vivo*, a pacientes que sofriam de patologias, cujo tratamento inclui sessões de braquiterapia. A segunda fase desenvolveu-se no Departamento de Física da Universidade de Aveiro, que incluiu a análise dos sinais EPR da alanina.

Este trabalho surgiu no seguimento de alguns trabalhos anteriores realizados nesta área e com o mesmo objectivo, o de verificar a utilização dos dosímetros de alanina *in vivo* e o de validar a técnica de análise dos dosímetros, a EPR.

Enquadramento

Em todas as terapias da radiação é crucial determinar as doses absorvidas no tumor, nos tecidos normais que o rodeiam e nos órgãos de risco, de modo a garantir que estas estão de acordo com o planeamento do tratamento efectuado. Para este feito utilizam-se vários tipos de dosímetros, e especificamente neste trabalho, desenvolvemos o estudo dos dosímetros de alanina (aminoácido).

A análise destes foi realizada através da Ressonância Paramagnética Electrónica (EPR), para que fosse possível alcançar melhores métodos de controle de qualidade da dosimetria clínica.

A radiação ionizante provoca alteração nas propriedades naturais da alanina, gerando radicais livres estáveis que podem ser quantificados por EPR, a partir da detecção da absorção de energia por parte dos radicais, sendo que a absorção de energia é proporcional ao número de momentos magnéticos existentes. Desta forma é possível relacionar a densidade de *spins* com a dose de radiação absorvida, sendo esta relação linear numa vasta região de dose, o que se verificou através de uma curva de calibração dos dosímetros.

O objectivo principal deste trabalho passa então por verificar que a utilização da alanina como dosímetro apresenta bons resultados que podem ser melhorados através de novos processo de cálculo de sinal. Os resultados na área do controle de qualidade do Sistema de

Planeamento utilizado nos tratamentos de radioterapia levam à possibilidade do seu uso em algumas situações descritas específicas, no que diz respeito à braquiterapia MDR em tratamentos ginecológicos.

A realização de testes em pacientes que sofrem da patologia denominada de cancro do endométrio e em que a braquiterapia é, por vezes, utilizada, após as pacientes serem submetidas à cirurgia (histerectomia total abdominal), permitiu validar o uso dos dosímetros da alanina *in vivo* e validar a técnica de análise dos dosímetros na EPR.

Assim, neste trabalho foram desenvolvidos vários tópicos relacionados com as terapias de radiação, como conceitos teóricos sobre radiação, as grandezas utilizadas, a braquiterapia e a radioterapia. De referir também conceitos teóricos sobre dosimetria, dosimetria alanina/EPR e o estado de arte destes dosímetros quando utilizados *in vivo*.

Como parte experimental foi importante referir a metodologia utilizada, no que diz respeito às “ferramentas” utilizadas, como a fonte, a fabricação dos dosímetros, os casos clínicos aos quais foram aplicados os dosímetros, a construção da curva de calibração típica e também o processo desenvolvido para a reconstrução do espectro de EPR do dosímetro de alanina.

Por fim, foram revelados os resultados e a aplicação prática dos dosímetros alanina / EPR *in vivo*.

1. Introdução

1.1. Princípios da radiação

A radiação trata-se de energia libertada pelos átomos instáveis, radioactivos, e pode ser classificada em radiação ionizante e não-ionizante. Se a radiação tem energia suficiente para causar vibração dos átomos, mas não o suficiente para remover electrões, trata-se de radiação não-ionizante. Por outro lado, se a radiação tem energia suficiente para quebrar as ligações químicas e remover electrões dos átomos é chamada de radiação ionizante e durante este processo dá-se a formação de iões na matéria que sofre a interacção. Os processos de interacção das radiações com a matéria dependem das propriedades das radiações, como a massa, a carga eléctrica e a energia.

Além da capacidade de ionização, as radiações ionizantes são bastante penetrantes, quando comparadas com as não-ionizantes.

A radiação pode ser dividida em dois grupos:

- Partículas carregadas: partículas pesadas (partículas α , prótons) e electrões rápidos (electrões, partículas β);
- Partículas sem carga: Radiação electromagnética de alta-frequência (fotões raios X e γ) e neutrões. [1]

Os raios X são semelhantes aos raios γ quanto às suas propriedades, ou seja, são ondas electromagnéticas de alta-frequência e pequeno comprimento de onda. As radiações X e γ , apesar de ionizantes, não produzem praticamente ionização por acção directa, pois são os electrões secundários, que são libertados após as interacções primárias dos fotões com átomos do meio, que produzem a quase totalidade dos iões, no momento em que se produz a sua absorção, por dispersão ou por efeito fotoeléctrico ou por produção de pares. [2]

Quando o tecido vivo é exposto à radiação ionizante, parte da energia é absorvida pelas moléculas e o tecido pode ser danificado. A gravidade ou o tipo de efeito é determinado pela quantidade, tipo e duração da exposição à radiação. Estes são determinados pela dose de radiação. [3]

1.2. Grandezas utilizadas na dosimetria das radiações ionizantes

É portanto, importante definir algumas grandezas utilizadas na dosimetria das radiações, entre elas, a exposição, a taxa de exposição, a dose absorvida, taxa de dose, a dose equivalente, a dose equivalente efectiva e a eficiência biológica relativa.

A exposição é a quantidade de radiação absorvida pelo ar. A exposição X é definida como a quantidade de carga dq (iões) produzida numa quantidade de massa dm de ar:

$$X = \frac{dq}{dm} \quad (1)$$

É medida em coulomb por quilogramas (C/kg) ou em roentgens (R):
 $R = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ ou $1R = 1,61 \times 10^{12}$ pares de iões/grama de ar.

A taxa de exposição é definida como a variação da exposição com o tempo, medida usualmente em roentgens por hora (R/h):

$$X' = \frac{dX}{dt} \quad (2)$$

A dose absorvida, D , é a quantidade de energia *de* cedida à matéria pelos fotões ou partículas ionizantes, por unidade de massa dm :

$$D = \frac{de}{dm} \quad (3)$$

É medida em joules por quilograma (J/kg), ou gray (Gy): $1\text{Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ou $1\text{rad} = 10^{-2} \text{ J/kg} = 1 \text{ cGy}$.

A taxa de dose corresponde à variação de dose no tempo. É usualmente expresso em grays por hora (Gy/h):

$$D' = \frac{dD}{dt} \quad (4)$$

É medida em sievert (Sv), que corresponde a 1 joule por quilograma (J/kg), ou $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$ (roentgen equivalent man).

A dose equivalente H é definida como:

$$H = D \cdot Q \cdot N \quad (5)$$

onde Q é um factor de qualidade, atribuído a diferentes tipos de radiações e N é um factor que leva em conta outros factores que influenciam a dose absorvida (geometria de irradiação, factor de distribuição do radioisótopo dentro do corpo, etc), sendo 1 para a grande maioria das aplicações. Usando o factor de qualidade Q é possível relacionar os danos da radiação para diferentes partes do corpo e tornar aditivos os efeitos de radiações de naturezas diferentes.

A Dose equivalente efectiva, que leva em conta as diferentes partes do corpo através de um factor w , além do factor de qualidade da radiação:

$$H' = D \cdot Q \cdot w \quad [4] \quad (6)$$

O EBR é um índice da eficiência da radiação ao produzir uma dada resposta biológica e é definido pela razão:

$$EBR = \frac{D_{250}}{D_r} \quad (7)$$

onde D_{250} e D_r são, respectivamente, as doses de raios-X de 250 kvps e da radiação teste r para produzir o mesmo efeito biológico. O valor da EBR depende do objectivo particular em que é utilizado. [5]

Para determinar a dose efectiva dos danos biológicos produzidos pelos vários tipos de radiação foi estabelecido este factor de peso da radiação, w_R (*radiation weighing factor*).

Cada tipo de radiação causa um diferente dano biológico por unidade de dose. Então a dose equivalente deve ser definida também em relação a este factor, da seguinte forma:

$$H = D \cdot w_r \quad (8)$$

Como nem todos os tecidos têm a mesma sensibilidade à radiação ionizante, definiu-se também um factor de peso para os tecidos, w_T , que correspondendo a uma dose H_T e a uma Dose Efectiva. [1]

2. Fundamentos Teóricos

2.1. Radioterapia e Braquiterapia

As células cancerosas são células cuja função se encontra alterada, não respondendo correctamente aos estímulos químicos que recebem das células vizinhas. Além disso, reproduzem-se muito rapidamente provocando tumores, sendo melhor ou pior diferenciadas dependendo do grau de parecença com as células das quais derivam.

Os métodos de tratamento de cancro são tanto melhores quanto melhor conseguirem eliminar as células cancerosas, mantendo intactas as normais.

As principais terapias do cancro são de três tipos: cirurgia, quimioterapia e terapias que usam radiação ionizante, podendo ser usadas separadamente ou em conjunto num regime de tratamento planeado pelo médico. [6]

A radioterapia é o uso controlado de radiações ionizantes, radiação gama, raios X ou feixes de electrões, para fins terapêuticos. Neste caso os tecidos cancerosos são sujeitos a doses de radiação capazes de eliminar as células que os constituem. Estas radiações são suficientemente energéticas para, não só libertar os electrões dos núcleos atómicos, como também para que haja múltiplas ionizações e para quebrar ligações químicas, alterando a função das moléculas cujas ligações foram quebradas, ou seja, os electrões libertados devido à interacção da radiação com a matéria vão, por sua vez, ionizar outras espécies químicas ou quebrar ligações.

As fontes externas mais comuns são geradas por aceleradores lineares, que produzem raios-X e electrões. O uso destas fontes exige um planeamento extremamente cuidadoso da geometria dos feixes usados durante o tratamento.

Neste tipo de terapia é essencial avaliar os riscos e os benefícios desta, sendo o maior desafio destas técnicas, o de arranjar procedimentos para que os tecidos cancerosos sejam sujeitos a radiação, preservando o mais possível os tecidos saudáveis. Assim por ser necessário o conhecimento rigoroso da dose aplicada, durante o tratamento, são colocados, sempre que possível, dosímetros que nos permitem monitorizar esta grandeza. [6]

A radioterapia pode ser de dois tipos: radioterapia externa ou braquiterapia.

A braquiterapia trata-se do tratamento do cancro a curtas distâncias com radiação de pequenas fontes de radionuclídeos, encapsuladas. Este tipo de tratamento faz-se colocando as fontes directamente no volume alvo a ser tratado, ou muito próximo deste em cavidades orgânicas. A radiação é então absorvida, ou em sessões contínuas de tratamento ou através de implantes temporários, que podem ser: intracavitário, intersticial, endoluminal, de molde de superfície, intraoperativo e intravascular.

Na braquiterapia intracavitária as fontes colocadas dentro das cavidades do corpo, próximo do volume alvo do tumor. Os implantes são sempre temporários e de curta duração. Quando as fontes são colocadas no interior de um órgão tubular trata-se de braquiterapia endoluminal. Na braquiterapia intersticial as fontes são implantadas cirurgicamente dentro do volume alvo do tumor, por intermédio de agulhas. No molde de superfície as fontes são colocadas sobre as lesões. Quando as fontes são implantadas dentro do tecido alvo, durante a cirurgia a braquiterapia é do tipo intraoperativo. E é do tipo intravascular quando é colocada uma única fonte dentro de artérias pequenas ou largas. [2]



Figura 1 – Braquiterapia Intersticial. Sementes de iodo localizadas na próstata.

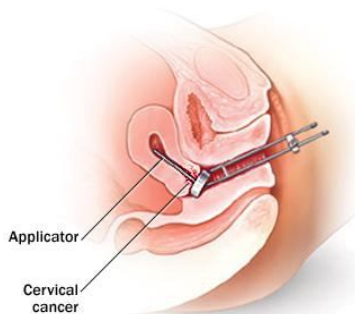


Figura 2 – Braquiterapia intracavitária. Implante colocado no colo do útero.

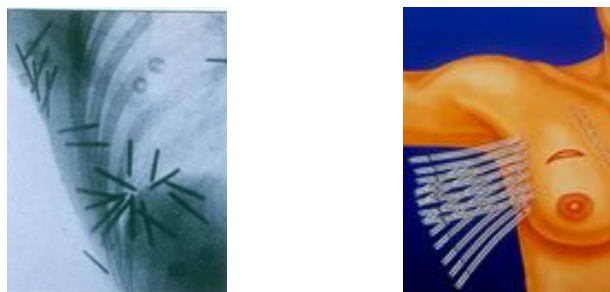


Figura 3 – Braquiterapia de implante temporário na mama.

Na Tabela 1 estão representados os principais tipos de tratamento de braquiterapia e em que órgãos os implantes podem ser utilizados. Estes implantes podem ser tratamentos temporários ou permanentes.

Tipo de implante	Órgão de Colocação
Intracavitário	Tumores ginecológicos: útero
Intersticial	Tumores da próstata ou da língua, lábio, pele
Molde de superfície	Lesões superficiais da pele ou mucosas.
Endoluminal	Tumores nos brônquios pulmonares ou esófago

Tabela 1 – Tipos de implantes de braquiterapia e órgão onde este pode ser colocado.

A vantagem dos tratamentos de braquiterapia, comparativamente com a radioterapia externa, é a alta dose proporcionada ao tumor, atendendo à lei do inverso do quadrado da distância, devido ao melhoramento da localização da distribuição de dose no volume alvo. No entanto, a braquiterapia tem a desvantagem de só poder ser usada em casos em que os tumores estão bem localizados e são relativamente pequenos. [4]

Devem ser considerados vários aspectos nos tratamentos de braquiterapia, entre eles, a forma como as fontes são posicionadas relativamente ao volume alvo, e modelos diferentes sobre esta questão têm sido desenvolvidas ao longo das décadas. O uso de modelos e métodos uniformes em tratamentos de braquiterapia simplifica a comparação dos resultados do tratamento. Os modelos mais comuns são o modelo de Paris, para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, com o uso de fios de ^{192}Ir , o modelo de Manchester e o modelo do ICRU, entre outros. Para qualquer tratamento de braquiterapia é importante o uso do modelo dosimétrico adequado para o tempo de tratamento e para o cálculo da dose e fontes calibradas.

No entanto, há vários factores a considerar. O objectivo do tratamento não é atingido se a fonte falha a sua posição por uma larga margem, isto é, se há falhas posicionais graves na localização das fontes relativamente às posições inicialmente definidas. Para tratamentos em que são usadas técnicas de optimização de dose, o tempo de tratamento depende de como a fonte está posicionada relativamente aos pontos de cálculo de dose e da potência da fonte. Mas apenas o uso do modelo não é o suficiente para validar os resultados, é necessário ter um método fiável para a determinação da potência das fontes, com o objectivo de calcular a dose com exactidão. Isto implica a correcta calibração das fontes. [2]

É necessário também, existir um programa de controlo de qualidade para garantir que o tratamento é dado de acordo com os pressupostos iniciais. De um ponto de vista radiobiológico, a dose de braquiterapia emitida pode resultar em efeitos complexos de taxa de dose, que influencia o resultado terapêutico do tratamento. A absorção continua da dose irá

influenciar o potencial estrago permanente, a proliferação celular e outras cinéticas da célula, podendo todos modificar a resposta à radiação do tumor e dos tecidos normais.

A taxa de dose a aplicar num determinado tratamento de braquiterapia está classificada segundo a tabela 2.

Taxa de Dose	Taxa da dose num ponto específico de dose
Taxa de Dose Baixa (LDR)	0.4–2 Gy/h
Taxa de dose Média (MDR)	2–12 Gy/h
Taxa de dose Elevada (HDR)	>12 Gy/h

Tabela 2 – Tratamentos de braquiterapia classificados respectivamente à taxa de dose.

A escolha do radionuclido emissor de fotões para um tratamento específico de braquiterapia depende de vários factores, entre eles:

- Energia do fotão e absorção do feixe do fotão do tecido e dos materiais protectores;
- Tempo de semi-vida;
- HVL (*half-value layer*) dos materiais protectores como o chumbo;
- Actividade específica;
- Dose que varia com o inverso do quadrado da distância à fonte. [2]

Por norma as fontes de braquiterapia são encapsuladas. As cápsulas têm por objectivos fornecer rigidez à fonte e reter a radioactividade. As fontes mais usadas em braquiterapia são: ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{103}Pd , ^{90}Sr e ^{90}Y e estão disponíveis em várias formas, como tubos, fios, pastilhas, etc, sempre seladas, e por norma, duplamente encapsuladas. [4]

A braquiterapia intracavitária é maioritariamente usada em cancros do colo do útero, do corpo uterino e da vagina. São usados vários tipos de aplicadores para segurar as fontes nas configurações apropriadas, como os de Fletcher e Henschke. O aplicador consiste num tubo central com ou sem cápsulas laterais dependendo da aplicação específica. São aplicadores rígidos, onde a distribuição de dose pode ser optimizada pela selecção cuidada e pela colocação relativa das fontes no tubo central e nas cápsulas laterais. [2]

As doses podem ser dadas de uma vez, se o volume a eliminar for pequeno, ou em fracções (fraccionamento), quando o volume é maior. Por norma, os tratamentos em braquiterapia sofrem fraccionamento, por exemplo, um tumor que deva ser irradiado com 50Gy, pode ser dividido em sete sessões de tratamento com doses de perto de 7Gy.

Esta estratégia permite às células normais uma certa recuperação, sem a qual não tolerariam toda a dose necessária para eliminar as células cancerosas. No entanto as células cancerosas exibem também uma certa recuperação entre fracções do tratamento e, por isso, deve-se ir aumentando ligeiramente a dose em cada sessão, para se obter o mesmo efeito. [7]

2.2. Dosimetria alanina/EPR

A dose aparece associada à radiação ionizante, que pode beneficiar ou prejudicar quem a ela se expõe, sendo pois necessário quantificar essa radiação através da dosimetria. Um dosímetro é um aparelho, instrumento ou sistema que mede ou avalia, directa ou indirectamente, as quantidades relativas à radiação como a exposição, o kerma, a dose absorvida ou a equivalente, ou as derivadas de tempo, ou a quantidades relativas de radiação ionizante. Ou seja, a dosimetria é a medição da quantidade de radiação libertada num local específico ou a quantidade de radiação absorvida neste local. O conjunto do dosímetro e o sistema de leitura trata-se do sistema dosimétrico.

A dosimetria clínica tem como objectivo a monitorização da dose quando há exposição de pacientes e de profissionais de saúde à radiação nos diagnósticos em medicina e durante terapias. Para funcionar como dosímetro de radiação, o dosímetro deve possuir pelo menos uma propriedade física que é função da quantidade dosimétrica medida e pode ser usada para a dosimetria da radiação com a calibração apropriada.

Em radioterapia / braquiterapia, é importante o conhecimento exacto da dose absorvida pelos tecidos humanos, num ponto específico e a sua distribuição espacial, assim como a possibilidade de produzir a dose para um órgão de interesse no paciente. Com a dosimetria *in vivo* que permite a confirmação da dose prescrita é possível reduzir as possibilidades de super e sub dosagem do volume tumoral, que podem significar a perda da hipótese de cura e aumento desnecessário da morbilidade do paciente. [8]

Além disso a dosimetria *in vivo* é bastante útil em medições individuais em pacientes e deveria ser considerada em pelo menos, todas as primeiras sessões de tratamento, de todos os programas de controlo de qualidade. [9]

Assim as características essenciais do dosímetro devem ser a exactidão e precisão, a linearidade, a dependência da dose ou taxa de dose, a resposta em energia, a dependência direcciona e a resolução espacial. No entanto, nem todos os dosímetros atingem estas qualidades e portanto os dosímetros e o sistema de leitura devem ser escolhidos, tendo em conta as necessidades da situação da medição. Por exemplo, as câmaras de ionização são recomendadas para as calibrações dos feixes de radiação.

Existem vários tipos de dosímetros, com várias formas, entre eles:

- Câmaras de ionização;
- Filmes radiográficos e radiocrómicos;
- Termoluminescentes;
- Díodos de Silício;
- MOSFETs.

O sistema que foi estudado e analisado durante este trabalho trata-se do sistema de dosimetria alanina/EPR. A alanina é um aminoácido tecido-equivalente, que tem uma

densidade aproximada à da água e não requer correcções de energia na gama de feixes terapêuticos típicos, apresentando um espectro de EPR bem resolvido (em altas doses) com um largo intervalo de linearidade permitindo assim a possibilidade de se estimar a dose absorvida num determinado tecido após a exposição a uma radiação ionizante. A alanina policristalina é usada como dosímetro de taxas de dose elevadas (HDR), podendo ser usada para taxas de dose de 10Gy ou mais, como um dosímetro preciso para radioterapia. [2]

A exposição da alanina a uma radiação ionizante altera as suas propriedades naturais, formando-se radicais livres (CH_3CHCOOH), que podem ser usados como uma medida da dose absorvida uma vez que provoca um comportamento paramagnético na molécula. Esta propriedade, aliada ao facto de a resposta paramagnética ser linear numa altíssima região de doses, permitiu classificar a alanina como um potencial dosímetro químico. [12, 13] Este sistema de dosimetria alanina/EPR tem ainda as vantagens como:

- ser inerte, inócuo e fácil de manusear;
 - não ser dispendioso;
 - a sua leitura não ser destruída, permitindo uma nova análise em caso de dúvidas;
 - a pouca perda de sinal a longo prazo;
 - independência da energia;
 - independência da intensidade do sinal em relação à humidade e à temperatura;
- informação ser cumulativa com a dose.

As maiores desvantagens deste sistema são: a impossibilidade de reutilização das pastilhas, o elevado custo do equipamento EPR e a dificuldade da leitura do sinal devido ao elevado ruído para dose mais baixas. O protocolo de controlo de qualidade em radioterapia da Agência Internacional de Energia Atómica define os padrões que determinam intervalo de doses onde é usualmente aplicada a alanina e outros tipos de dosímetros. [9]

O dosímetro de alanina/EPR é actualmente testado em muitas aplicações, desde o mapeamento da distribuição da dose essencialmente em fantasmas em braquiterapia até à monitorização de doses com altos níveis de exposição industrial. [14,15,16,17]

Quando as moléculas de um sólido exibem um paramagnetismo resultante de *spins* de electrões desemparelhados, as transições podem ser induzidas entre estados de *spin*, pela aplicação de um campo magnético, seguida da aplicação de radiação electromagnética, na gama de frequências das microondas. O espectro de absorção resultante é analisado pela técnica de espectroscopia, que tem o nome de ressonância paramagnética electrónica (EPR) ou ressonância de *spin* electrónica (ESR). Esta é usada para identificar espécies químicas, como os radicais formados de uma molécula. [17]

Os espectros obtidos através da técnica EPR são usualmente caracterizados pelos parâmetros do Hamiltoniano de *spin*. Na perspectiva clássica, um electrão é considerado uma esfera carregada negativamente, a mover-se numa órbita circular em torno do núcleo, produzindo uma corrente circular na direcção oposta ao movimento do electrão. O electrão

possui também um movimento de rotação em torno de seu próprio eixo, que resulta no aparecimento do *spin* electrónico, $S = 1/2$ tratando-se de uma quantidade de movimento angular: [18]

$$S = \sqrt{\frac{1}{2}\left(\frac{1}{2} + 1\right)}\hbar = \frac{\sqrt{3}}{2}\hbar \quad (9)$$

Esta corrente produzida gera um campo magnético que é equivalente a um pequeno sistema de ímanes. Este íman pode ser colocado no centro do círculo e com orientação perpendicular ao plano da orbita. [19] O momento dipolo magnético, μ , caracterizado como propriedade relevante deste íman, é gerado pelo movimento orbital do electrão e está relacionado com momento angular orbital, L , e com a massa do electrão, m_e , da seguinte forma:

$$\mu = -\frac{e}{2m_e}\vec{L} \quad (10)$$

Sabendo que o magnetão de Bohr, é μ_B , $e/2m_e$, simplifica-se a relação:

$$\mu = -\mu_B\vec{L} \quad (11)$$

É possível associar ao *spin* uma energia potencial magnética, que depende da orientação e do valor de μ :

$$U = \mu B = \pm \frac{1}{2}g\mu_B B \quad (12)$$

Um átomo com uma camada electrónica incompleta possui um momento magnético orbital não nulo, o electrão possui um momento cinético intrínseco, chamado de número quântico de *spin*, \vec{S} , que pode tomar os valores de $S = 1/2$, para estados de energia de *spin up*, e $S = -1/2$, para estados de energia de *spin down*.

No caso de termos vários electrões num átomo, existe o processo de acoplamento de L-S (*spin*-órbita), que define como se acoplam os momentos cinéticos. Esta é a forma mais consistente entre momentos orbitais e de *spin*, para átomos não pesados. Neste processo há uma interacção entre os momentos angulares orbitais dos electrões, para produzir um momento angular orbital total, \vec{L} , e existe também uma interacção entre os *spins* dos electrões com o objectivo de produzir um *spin* total, \vec{S} . Resumindo, os electrões estão divididos em camadas com energias diferentes, sendo que em cada camada, o *spin* total e o momento angular são:

$$\hbar L = \hbar \sum_i l_i \quad (13)$$

$$\hbar S = \hbar \sum_i s_i \quad (14)$$

Em que l_i representa o momento angular orbital dos electrões e o s_i representa o *spin* dos electrões. Para uma camada cheia: $L = 0$ e $S = 0$. A interacção é fraca entre o momento orbital e o *spin*, o que dá origem a um momento angular total, J . Este momento assume valores $L + S$; $L + S - 1$; ...; $L - S + 1$; $|L - S|$, sendo os valores próprios de L , S e J são dados por:

$$L^2 = \hbar^2 L(L+1) \quad (15)$$

$$S^2 = \hbar^2 S(S+1) \quad (16)$$

$$J^2 = \hbar^2 J(J+1) \quad (17)$$

Os respectivos momentos dos dipolos magnéticos, em função do magnetão de Bohr e, sendo g o factor giromagnético, são:

$$\vec{\mu}_L = g_L \mu_B \vec{L} \quad (18)$$

$$\vec{\mu}_S = g_S \mu_B \vec{S} \quad (19)$$

Num material paramagnético, os momentos do dipolo magnético estão orientados aleatoriamente. Aplicando um campo magnético externo sobre este, os momentos de dipolo tendem a orientar-se em torno da direcção do campo. [20] A direcção de rotação do *spin* que inicialmente era ao acaso torna-se a mesma ou a direcção oposta ao campo magnético externo aplicado, \vec{B}_0 .

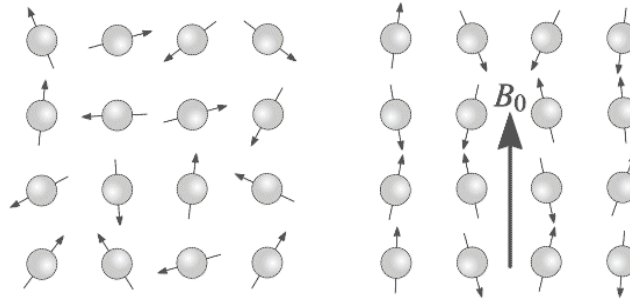


Figura 4 - Orientação dos spins do material paramagnético.

Os estados de *spin up* e *spin down* apresentam energias diferentes que são dadas pelo Hamiltoniano. Na presença de \vec{B}_0 , o hamiltoniano de um estado L e S é dado por:

$$H = \vec{\mu}_S \vec{B}_0 + \vec{\mu}_L \vec{B}_0 \quad (20)$$

Em termos do momento magnético total J , esta energia é dada por:

$$H = g_J \vec{\mu}_S J \vec{B}_0 \quad (21)$$

sendo g_J , factor de Landé dado por:

$$g_J = 1 + \frac{J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (22)$$

O sistema da EPR baseia-se na interacção entre *spins* electrónicos e campo magnético, podendo ser de quatro tipos: efeito de Zeeman electrónico, o efeito de Zeeman nuclear, a interacção hiperfina e a interacção hiperfina isotrópica. [11]

O efeito de Zeeman, resultante do acoplamento L-S, trata-se do desdobramento de uma linha espectral de um nível energético, em duas ou mais linhas (níveis), quando aplicado um campo magnético. O efeito de Zeeman nuclear ocorre para os estados nucleares, devido ao

momento angular intrínseco das partículas nucleares, na presença de um campo magnético. Associado ao momento angular nuclear I existe um momento magnético nuclear, com μ_N , sendo o magnetão nuclear:

$$\vec{\mu}_I = \frac{g_I \mu_N}{\hbar} \vec{I} \quad (23)$$

As interacções magnéticas entre o núcleo e os electrões em movimento no átomo, são responsáveis pelos efeitos de estrutura hiperfina. As orbitais S têm valor nulo, dado que a interacção dipolo-dipolo se anula, devido à configuração orbital ser em forma de esfera. Por último, a interacção hiperfina isotrópica, ou interacção de Fermi, depende da densidade electrónica sobre o núcleo, $|\Psi(0)|^2$, e da contribuição dos electrões de camadas “s”. Se apenas esta interacção estiver envolvida, a constante de separação hiperfina [21], A_{iso} , que corresponde à interacção do *spin* com cada um dos núcleos, é dada por:

$$A_{iso} = \frac{8\pi}{3} g\mu_B g_n \mu_B^n |\Psi(r_i = 0)|^2 \quad (24)$$

A técnica de EPR conjuga transições entre níveis de energia, com o objectivo de obter as linhas espectrais do material que se pretende estudar, de acordo com um campo magnético variável, que é perpendicular ao campo magnético \vec{B}_0 , em que a frequência é tal que a energia dos fotões incidentes é a necessária para promover a transição. Emitindo fotões de igual frequência e com a variação do campo magnético, as transições acontecem a valores diferentes de \vec{B}_0 . A ressonância ocorre quando o sistema magnético é excitado através de absorção de microondas incidente de acordo com a seguinte equação:

$$h\nu = g\mu_B \vec{B}_0 + A_{iso} I_z \quad (25)$$

A radiação microondas induz a transição das populações de electrões de níveis de energia inferiores para níveis de energia mais elevados. São enviados fotões de uma determinada energia fazendo variar a campo magnético externo. Quando há uma diferença de energia entre os estados possíveis, com igual energia dos fotões, os electrões absorvem essa energia e passam para um estado excitado de energia (nível de energia superior). É também necessário proporcionar um campo magnético que actue na amostra e que seja perpendicular ao outro, com frequência ν . Quando a condição de ressonância não é satisfeita, isto é, estando fora da zona de ressonância, os fotões não tem a mesma frequência para se promover as transições entre níveis, o que torna a amostra totalmente transparente aos fotões.

Aumentando-se a potência de microondas, de modo a que os níveis de energia mais altos sejam iguais a níveis de energia mais baixos, não haverá absorção de energia, havendo um decréscimo na intensidade do sinal EPR e o sistema de *spin* satura [19]. Para a técnica de EPR, é usado um campo magnético variável de 1 a 5 kG, a frequência usada mais comum é das microondas entre os 8 e 10 GHz (banda X), sendo que esta possui as condições para que ocorra ressonância.

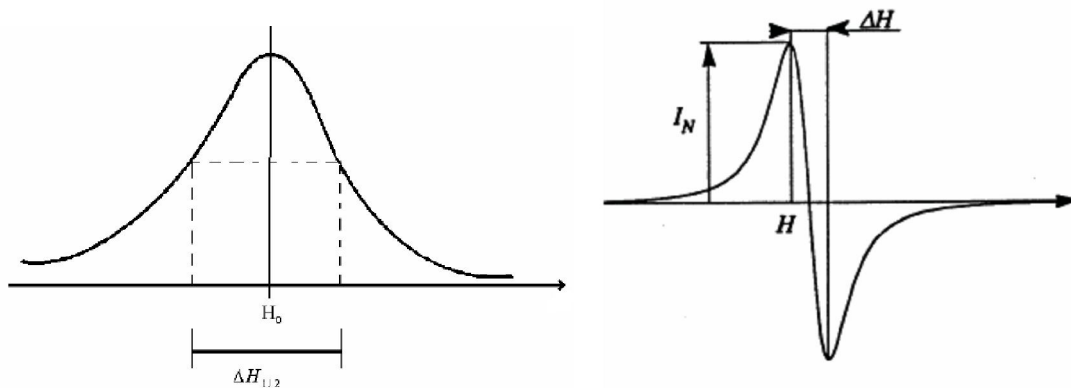


Figura 5 – Espectro EPR (à esquerda) e derivada do espectro (à direita).

O sinal EPR é caracterizado pelo valor do campo central, H , pela intensidade, I_N , ou pela largura, ΔH . Através do valor de H obtemos o valor de g (Hz/G):

$$g = 0.71448331 \times 10^6 \times \frac{V_0}{H} \quad (26)$$

A largura está relacionada com distribuição de valores de g e com a interação hiperfina. A intensidade I_N está relacionada com a densidade total de *spins*, N_{spins} . Com estes três parâmetros, a densidade total de *spins* pode ser dada por:

$$N_{spins} = K \frac{I_N \Delta H^2 H}{G_m H_{mod} \sqrt{P}} \quad (27)$$

onde:

- K é a constante obtida por calibração com uma amostra de DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl)
- G_m o ganho da medida
- H_{mod} a amplitude do campo magnético de baixa frequência
- P a potência de microondas
- I_N a intensidade do sinal
- ΔH a largura do sinal
- H o valor campo central do sinal [4]

Os espectrômetros de EPR operam a frequência constante com um campo magnético a variar linearmente na região de interesse. Os elementos básicos de um espectrômetro EPR são essencialmente uma fonte de microondas de frequência constante e amplitude variável, uma ponte microondas, permitindo aplicar à amostra a energia das microondas, um campo magnético homogêneo e estacionário (para provocar o desdobramento de Zeeman), um campo a.c. (corrente alternada) sobreposto ao campo estacionário para permitir o varrimento contínuo

da zona de absorção da amostra, um sistema de detecção para medir a energia electromagnética absorvida e um registador.

Basicamente, o equipamento é composto pelas seguintes unidades:

- Electroímã com fonte de alimentação e sistemas reguladores e de medida do campo magnético.
- Gerador de microondas (com válvula *Klystron*) com fonte de alimentação, unidade de estabilização de frequência (um atenuador que controla os níveis de energia no campo de microondas) e potência.
- Célula de absorção que é uma cavidade ressonante (onde a radiação de microonda é concentrada), obtida com uma secção de guia de onda fechada, em que o comprimento é determinado pela frequência de radiação. É nesta cavidade que é colocada a amostra. Na parede que liga a guia de onda à cavidade, existe uma pequena abertura designada de íris, que controla a quantidade de radiação que penetra na cavidade. Esta é altamente condutora, possibilitando a formação de ondas electromagnéticas estacionárias. Assim, para que a condição de ressonância seja atingida, a frequência do oscilador de microonda e a cavidade ressonante devem estar sintonizadas. Podem ser usadas vários tipos de cavidades ressonantes em medições de EPR.
- Sistemas de processamento e registo do sinal de EPR;
- Dispositivos para medidas em diferentes temperaturas. [4]

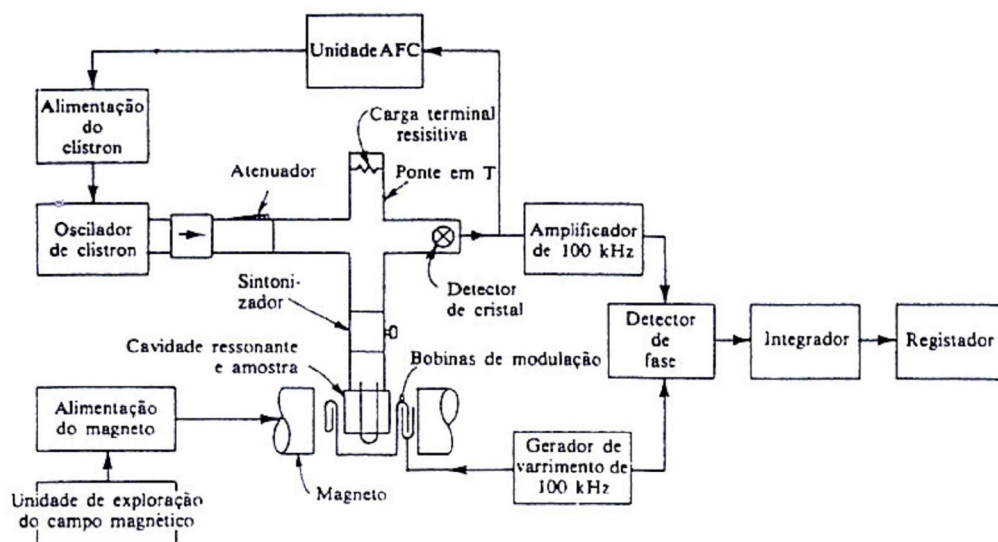


Figura 6 – Esquema do espectrómetro EPR. [22]

A amostra é introduzida na cavidade por um tubo para que a sua posição coincida com o máximo de campo magnético, permitindo a máxima absorção na ressonância. Se o campo magnético for variado de forma a levar os electrões da amostra à ressonância, parte da radiação presente na cavidade é absorvida pela amostra, provocando uma alteração na interacção da cavidade com o guia de onda, de forma que parte da potência de radiação é reflectida de volta e

enviada, através do circulador, para o detector, que converte essa radiação reflectida numa corrente eléctrica mensurável. Uma medida efectuada com EPR é realizada mantendo-se a frequência de microondas constante e variando-se o campo magnético aplicado: variando-se a separação entre os níveis de energia até que haja uma relação entre a diferença energética entre esses níveis e o quantum de radiação. Os espectrómetros de EPR mais modernos atingem uma sensibilidade de cerca de 10^9 spins por mT ($1\text{ T} = 10^{-4}$ Gauss) em condições *standard*. [4, 11]



Figura 7 – Espectrómetro EPR (Bruker ESP 300) utilizado na medição das doses absorvidas pela alanina, do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.

2.3. Níveis de energia e espectro EPR da alanina

A alanina (ácido 2-aminopropanóico) é um dos componentes das proteínas dos seres vivos. Trata-se de um dos aminoácidos (não essencial) codificado pelo código genético e pode existir em duas formas isoméricas: D-alanina ou L-alanina, que ocorrem naturalmente, ou na mistura de ambas, sendo as mais usadas na dosimetria a L- e a DL-. A alanina tem como funções converter a glucose do corpo em energia, eliminar o excesso de toxinas deste e protege as células durante uma intensa actividade aeróbia (corpo desgasta as proteínas musculares com o intuito de libertar energia). [11] Neste trabalho foi utilizada a DL-alanina.

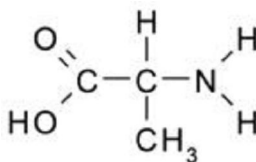


Figura 8 - Estrutura molecular da alanina.

Quando irradiada, as propriedades naturais da alanina são alteradas, quebram-se as ligações da molécula da alanina, que rapidamente se reorganizam, formando radicais livres, que podem ser usados como uma medida da dose absorvida. O dosímetro encontra-se numa cavidade ressonante, que permite detectar a absorção de energia por parte dos radicais e sabe-

se que a absorção de energia é proporcional ao número de momentos magnéticos existentes.[11]

Colocando o dosímetro de alanina na cavidade ressonante da EPR, este fica sob acção de um campo magnético constante. No entanto, quando se varia este campo magnético são provocadas transições entre níveis de energia, sendo então possível detectar a absorção de energia por parte dos radicais livres. Estas transições obedecem à relação:

$$h\nu = E_2 - E_1 \quad (28)$$

A condição de ressonância do momento magnético de um radical livre é dada por:

$$h\nu = 2\mu B_0 \quad (29)$$

onde μ é o dipolo magnético e B_0 o campo magnético. O momento magnético do radical livre é excitado e passa para um nível superior de energia, ao entrar em ressonância.

Durante alguns anos pensou-se que a alanina formava apenas um só tipo de radical. No entanto, verificou-se que existe a formação de três tipos de radicais, dois deles contribuindo para cerca de 90 a 95% do sinal obtido.

O primeiro radical identificado, R1, chamado de radical de alanina estável (*stable alanine radical*) [23], é formado pela libertação de um protão que provém do carbono (C_2), resultando num sinal EPR proveniente da interacção do electrão desemparelhado. O segundo radical, R2, é resultado de uma interacção hiperfina do protão do grupo metilo com três permutas não equivalentes com protões do grupo amino [23]. O grupo amino não possui rotação livre mas os protões estão situados em posições que são determinadas pela difracção de neutrões. O terceiro radical, R3, resulta de duas tensões hiperfinas, ambas com uma característica que é a ligação entre o electrão desemparelhado e a rotação espontânea do grupo metilo, resultando na adição de um protão ao grupo carboxilo [23]. É provável que este radical possa ser o responsável pelo ruído do sinal de EPR, sendo um dos condicionantes na extracção do sinal EPR para baixas doses, mas ainda não existem certezas em relação a este facto.

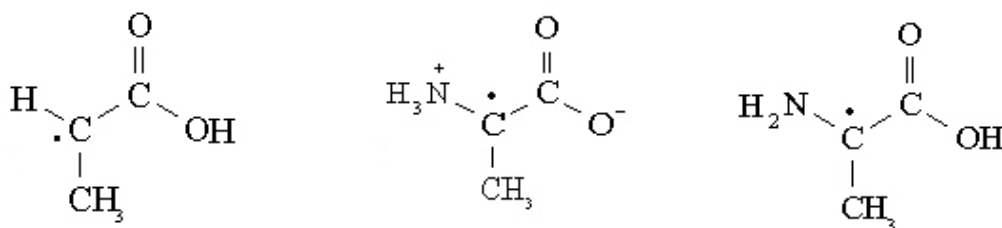


Figura 9 – Três radicais livres formados quando a alanina é irradiada. Da esquerda para a direita, estão dispostas as estruturas R1, R2 e R3.

Nos espectros de EPR da alanina irradiada, e considerando apenas o radical R1, verifica-se que os quatros núcleos de hidrogénio possuem a mesma constante de interacção hiperfina, devido ao facto da temperatura ambiente e a agitação térmica provocada pelo electrão nos núcleos serem semelhantes. Então a interacção do electrão desemparelhado na

alanina irradiada é restringida a quatro prótons, três do grupo metilo e o próton do carbono, porque o ^{12}C não possui *spin* próprio. A função de onda do electrão desemparelhado é equivalente à de um electrão numa orbital *s*, com um núcleo de *spin* total equivalente a 2, pois os quatro prótons são equivalentes. O resultado, para as orbitais *s*, é uma onda esférica onde a interacção dipolo – dipolo se anula, logo $H_3=0$, devido ao hamiltoniano ser nulo:

$$\int \Psi_s^* H_{d-d} \Psi_s \partial^3 r = 0 \quad (30)$$

O Hamiltoniano é a soma dos hamiltonianos anteriores:

$$H = H_1 + H_2 + H_3 + H_4 \quad (31)$$

Como $H_3=0$ e é possível desprezar H_2 , e considerando que, devido ao campo magnético externo, o *spin* electrónico está orientado preferencialmente na direcção arbitrária *z*, obtém-se o hamiltoniano total:

$$H = g\mu_B S_z + A \sum I_{iz} S_z \quad (32)$$

onde *A* é a constante de interacção hiperfina e *I* o *spin* nuclear equivalente (soma dos quatro *spins* nucleares). Este hamiltoniano corresponde à alanina na forma cristalina pura.

Considerando que $S_z = \pm \frac{1}{2}$ e $I_z = \pm 2, \pm 1, 0$, os níveis de energia possíveis para este hamiltoniano estão representados na figura 10.

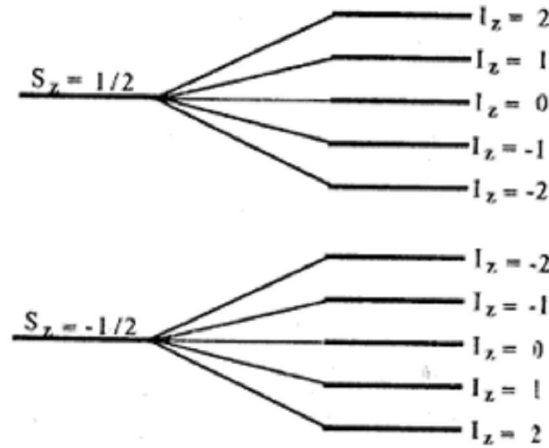


Figura 10 – Níveis de energia correspondentes ao electrão desemparelhado ao interactuar com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 32.

É possível verificar pela figura que existem cinco transições permitidas, uma para cada valor de I_z em que $\Delta S = 1$ e $\Delta I = 0$. Induzindo a transição entre níveis, observam-se cinco linhas espectrais características da alanina irradiada, sendo estas obtidas a partir de um campo magnético variável perpendicular ao campo B_0 , cuja frequência é adequada a que a energia dos fótons incidentes seja a necessária para promover a transição. O hamiltoniano total corresponde à alanina cristalina, apesar de permitir descrever as cinco linhas espectrais. Para a alanina cristalina, as linhas dependem da orientação dos cristais relacionadas com o campo magnético.

A relação de intensidade das linhas espectrais é dada pelo número de combinações distintas de *spins* nucleares que resultam num dos valores de I_z . Então:

- $I_z = 2$ de uma só forma, os quatro estão alinhados;
- $I_z = 1$ de quatro formas, três estão alinhados e um desalinhado;
- $I_z = 0$ de seis formas.

Pode dizer-se que, as intensidades das linhas estão na relação 1:4:6:4:1. [24]

Relativamente ao radical R2 não existem medidas conclusivas. Considera-se um modelo relativamente similar ao do radical R1, com cinco transições, numa espécie de *shift* de cada uma relativa ao radical R1, para mais altos campos magnéticos (entre 8 e 12 Gauss).

Para o cristal de alanina, as linhas dependem da orientação dos cristais em relação ao campo magnético. No entanto, como foi utilizada alanina amorfa, neste trabalho, os espectros não correspondem a nenhuma direcção particular, pois todas as direcções são equivalentes. Apesar desta formulação simples, o sinal de EPR da alanina irradiada apresenta complexidade. O uso da medida da intensidade pico-a-pico, referente ao pico central do espectro de EPR para determinar a dose de irradiação, apresenta enormes erros em situações de baixa dose e em espectros com muito ruído, pois é usual medir a intensidade considerando apenas um único centro paramagnético. [11]

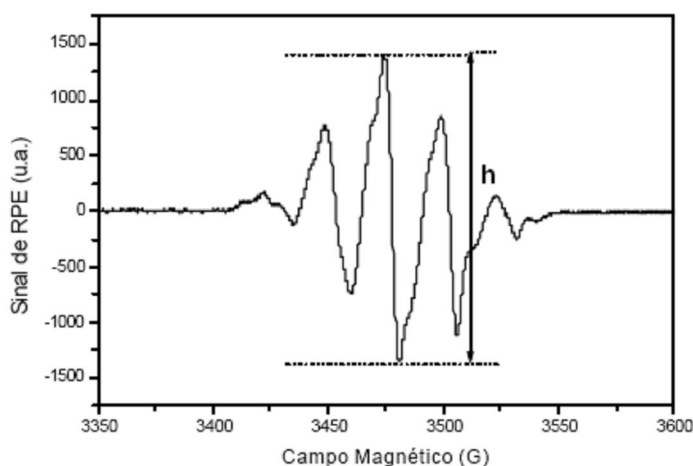


Figura 11 – Gráfico da medida da intensidade pico-a-pico do espectro da alanina. [37]

Devido à presença do radical R2 verificou-se que cada uma das cinco linhas do espectro de EPR, de desdobrava em duas e assim o espectro da alanina pode ser melhor simulado, tendo em conta a existência dos radicais R1 e R2, cujas contribuições são, a existência de dez picos observados por EPR. [24, 25] Desta forma, actualmente o espectro da alanina irradiada é considerado como um conjunto de cinco linhas, cada uma desdobrada em duas. Este espectro, que é de difícil reconstrução, é modulado teoricamente a partir do espectro experimental de EPR, que representa uma probabilidade entre dois níveis de energia, podendo ser matematicamente representado por uma lorentziana ou gaussiana, dependendo da largura a meia altura (o que traduz um sinal mais “cristalino” ou mais “amorfo”, respectivamente).

Como foi utilizada alanina amorfa, os picos têm uma largura maior, logo deve fazer-se o ajuste a dez Gaussianas que representarão as dez transições verificadas por EPR (cinco picos duplicados). Como o sinal obtido directamente pelo aparelho de EPR é uma derivada e as funções derivadas têm um ajuste matemático muito sensível a flutuações numéricas, foi utilizado o sinal integrado. [4] Depois do ajuste, a reconstrução final do sinal, efectuou-se com o método de *Levenberg-Marquadt* através dos *softwares OriginLab e PeakFit*.

2.4. Dosimetria alanina/EPR em braquiterapia in vivo

Em radioterapia / braquiterapia existe uma constante necessidade de determinar a dose absorvida da radiação, por parte dos órgãos e tecidos humanos e cada vez mais, a dosimetria da alanina/EPR se mostra um método viável, através de aplicações em fantomas, para ser usado em estudos e aplicações *in vivo*, com taxas de dose elevadas (HDR), na braquiterapia.

A braquiterapia aplicada a cancros ginecológicos requer uma colocação cuidadosa das fontes relativamente ao volume alvo e às estruturas críticas que estão em volta deste. As linhas-guia seguidas resultam numa dose recebida adequada para os tecidos do colo do útero e vagina e numa dose inferior nas regiões em torno do colo do útero, respeitando a tolerância das mucosas. Neste tipo de tratamentos em braquiterapia surgem complicações clínicas como resultado da elevada dose a que os órgãos de risco, neste caso, o recto e a bexiga, são expostos, devido à proximidade da fonte. Assim, a colocação da fonte relativamente ao recto e à bexiga é muito importante, para que estes órgãos sejam atingidos com a menor dose possível.

A medição directa da dose no recto tem sido tentada com câmaras de ionização ou detectores de cintilação medidores das taxas de radiação. No entanto, estes sistemas medem uma gama de variação nos resultados inaceitável e relacionam-se mal com valores calculados.

Numa pioneira experiência em 2005, Schakan e Scalliet usaram detectores encapsulados em pacientes com cancros ginecológicos, com 85% de alanina e 15% de perafina, seladas em 0.15mm de plástico. Posicionaram os dosímetros de alanina em localizações relevantes para o tratamento, medindo a dose na direcção da bexiga e na direcção do recto. Kuntz *et al.* também investigaram este tipo de dosímetros, com 95% de alanina e mediram as doses na superfície do aplicador vaginal, durante tratamentos de HDR, obtendo resultados de cerca de $\pm 20\%$ de diferença entre as doses medidas e as doses calculadas pelo sistema de planeamento. K. Schultka, entre outros investigadores, estudaram (em 2006), o uso do dosímetro de alanina em tratamentos ginecológicos em braquiterapia, que resultaram em taxas de altas doses para as várias estruturas pélvicas, em particular, para o recto e a bexiga. Neste último estudo, os dosímetros foram aplicados a 13 pacientes com tumores ginecológicos malignos (10 com cancro no útero e 3 com cancro do endométrio), com fontes de ^{137}Cs e de ^{192}Ir . Neste caso, os resultados para uma exactidão entre os 10 e os 15% da dose média do dosímetro, deve ser

calculado pela integração da distribuição de dose sobre o volume total do dosímetro. Contudo, todos estes resultados só foram validados com doses superiores a 20 Gy. [26]

As complicações nestes dois órgãos, a bexiga e o recto podem resultar na diminuição das taxas de dose aplicada aos tumores e na diminuição da qualidade de vida dos pacientes. O efeito da braquiterapia depende da precisão da dose prescrita no volume alvo, que é crucial para todos os tecidos envolventes. Se existir uma diferença relevante entre a dose planeada e a dose absorvida há uma diminuição da probabilidade do controlo do tumor e o aumento de risco de complicações de pós-irradiação levando a uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

Os dosímetros de alanina usados na dosimetria *in vivo* não devem interferir no processo terapêutico. Depois de colocadas as fontes no canal uterino, as suas posições são verificadas através da visualização de radiografias, devendo manter a posição estabelecida durante os processos de planeamento e de tratamento. Algumas diferenças entre as doses planeadas e as realmente medidas podem ser explicadas pela alteração da posição dos dosímetros, relativamente à posição planeada, durante o tratamento. Estas alterações podem ser provocadas por movimentos involuntários dos pacientes. [27]

Assim, os objectivos deste trabalho foram aplicar os dosímetros de alanina *in vivo*, em cinco pacientes e determinar as doses absorvidas em MDR / HDR em dosagens inferiores a 10 Gy (pela primeira vez) em diversas posições no recto (onde estavam localizados os dosímetros de alanina) da paciente. Através da análise na EPR e utilizando o método (inovador) da integração dos sinais, foi possível comparar estas doses medidas com as calculadas pelo sistema de planeamento do serviço de braquiterapia do IPO-Porto aferindo a viabilidade deste tipo de controle em doses mais baixas, validando a aplicação dos dosímetros de alanina *in vivo*.

Foi usada a fonte radioactiva de ^{192}Ir , o sistema *microSelectron* HDR (da marca *Nucletron*), os dosímetros de alanina e ainda um fantoma construído para se obter a curva de calibração.

3. Procedimento Experimental

3.1. Fonte radioactiva: ^{192}Ir Iridio

O ^{192}Ir é produzido através da activação de neutrões. O ^{191}Ir , um isótopo estável, é colocado num campo de neutrões no reactor nuclear, captura um neutrão e transforma-se num isótopo radioactivo, com emissão de radiação gama: $^{191}_{77}\text{Ir} + n \rightarrow ^{192}_{77}\text{Ir} + \gamma$. A actividade do produto resultante depende do fluxo e da energia de neutrões, da probabilidade do núcleo interagir com os neutrões, do tempo no reactor e do tempo de semi-vida do próprio produto. O ^{192}Ir tem um tempo de semi-vida de 73.83 dias e decai por emissão beta menos (β^-)

$^{192}_{77}\text{Ir} \rightarrow ^{192}_{78}\text{Pt} + ^0_{-1}e + \bar{\nu}$, emitindo radiação gama, sendo o seu principal raio gama de 370 keV. Quando acaba de ser produzido o ^{192}Ir está contaminado com pequenas quantidades de ^{194}Ir radioactivo, que provém da activação de neutrões do ^{193}Ir estável, no entanto este tem um tempo de semi-vida é de 17 horas e decai rapidamente, tornando-se insignificante.

O ^{192}Ir existe na forma de fio, podendo ser usada para implantes manuais, com taxas de dose baixas. O fio pode ser cortado em tamanhos adequados ao tumor. O ^{192}Ir também está disponível sob a forma de sementes colocadas em fitas de nylon. Cada semente está encapsulada em aço inoxidável, tornando a fita numa fonte selada, podendo ser cortada no espaço entre as sementes, para adequar-se ao tamanho necessário. [28]

No caso da braquiterapia intersticial a fonte de Irídio é bastante utilizada, pois este é um elemento bastante flexível, permitindo a construção de agulhas suficientemente estreitas de modo a serem introduzidas nas agulhas um pouco mais largas que são previamente introduzidas no órgão com o recurso, caso seja necessário, a técnicas de imagiologia. [6]

A fonte utilizada neste trabalho é uma fonte de ^{192}Ir de taxas de dose elevada (HDR), isotrópica, sob a forma de cilindro de 0.6 mm de diâmetro e de 3.5 mm de comprimento, com apenas 3 mm de comprimento activo.

3.2. *MicroSelectron HDR-Nucletron*

O *microSelectron HDR* é um equipamento de alta dose de radiação utilizado na braquiterapia, cujas fontes são de tamanho reduzido e têm actividade elevada que permitem a terapia para implantes complexos.

A fonte radioactiva de ^{192}Ir é do tamanho de uma pequena semente e fica armazenada num compartimento protegido na “cabeça” do sistema. Esta fonte é soldada a laser a um fio de aço flexível que está localizado no tronco do sistema. A este pode estar acoplado um aplicador que liga a fonte à zona de tratamento do corpo do paciente, que por sua vez está ligado ao *afterloader*.

A energia da fonte é guiada para fora do *afterloader* pelo cabo de aço e pelo aplicador para determinadas posições no corpo do paciente. Como os comprimentos do cabo e do aplicador são conhecidos, a fonte pode ser parada precisamente nas posições calculadas para o máximo benefício do paciente.

O *microSelectron HDR (Nucletron)* foi o sistema utilizado para irradiar as pacientes e o fantoma e por conseguinte os dosímetros.



Figura 12 – MicroSelectron (Nucletron) disponível no serviço de Radioterapia do IPO-Porto (à esquerda) e afterloader (à direita).

3.3. Casos clínicos / Patologia

As pacientes incluídas neste estudo sofrem de cancro do endométrio. O tratamento do cancro do endométrio depende do estágio da doença e das condições físicas da paciente, sendo que o tratamento padrão consiste, inicialmente, na intervenção cirúrgica, com histerectomia total abdominal, que envolve a remoção do útero (incluindo o colo do útero) e a remoção dos ovários e das trompas de Falópio. Esta é seguida da aplicação da radioterapia, da braquiterapia MDR / HDR, da terapia com hormonas e / ou ainda da quimioterapia, como tratamentos adjuvantes, em casos de estádios cirúrgicos mais avançados. No entanto a radioterapia pode ser usada em pacientes que não possam ser remetidas a cirurgia. [30]

A utilização dos dosímetros nesta patologia tem o objectivo de determinar e controlar as doses absorvidas em MDR / HDR em dosagens inferiores a 10 Gy, no recto e na bexiga da paciente (órgãos de risco), assim os dosímetros de alanina / EPR foram colocados em diversas posições no recto da paciente durante a braquiterapia. Não foram colocados na bexiga pois é mais acessível determinar a posição da fonte relativamente a esta e também pela impossibilidade de física de os colocar aí.

Ainda de referir que as pacientes nas quais foram utilizados os dosímetros estavam na primeira sessão do tratamento de braquiterapia.

3.4. Curva Calibração

Os dosímetros de alanina foram fabricados a partir de alanina em pó, DL–Alanine produzida pela *Sigma Aldrich* (ref. A7502- Batch #104k0123) com uma pureza de 99%. As várias cápsulas contêm a mesma massa de alanina com variações de $\pm 2\%$ dado tido em consideração nos resultados experimentais (ajuste mínimo no valor de N_S / K).

Colocou-se a alanina pura em cápsulas plásticas (dosímetros 100% de alanina), com 4.9 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento, preenchendo-as o máximo possível. O uso de cápsulas, para além de facilitar o manuseamento dos dosímetros, tem a vantagem de proteger a

alanina hermeticamente, dado que a alanina é um aminoácido e poderá estar sujeita a alterações em contacto com agentes exteriores.

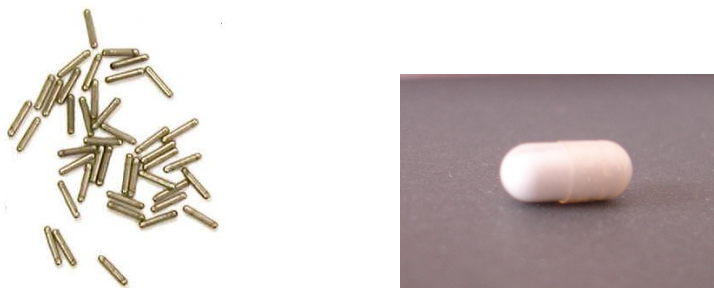


Figura 13 - Sementes radioactivas de ^{125}I (à esquerda) e Cápsula de alanina (à direita).

A curva de calibração relaciona a densidade de *spins* num dosímetro irradiado com a respectiva dose de irradiação. Para a realização da curva de calibração foi usado um fantoma, construído anteriormente, em forma de cilindro, com diâmetro de 18 cm e altura de 12 cm, preenchido com água (tecido-equivalente), que serve para simular a zona ginecológica e estimar a dose em determinados pontos críticos previamente definidos. O fantoma, por ser composto por um meio único, diminui o erro do sistema de planeamento, sendo assim possível considerar que as doses irradiadas no fantoma são as doses reais absorvidas pelos dosímetros.

Para determinar a curva de calibração foi utilizado o *microSelectron HDR (Nucletron)*, com a fonte de ^{192}Ir com uma actividade de 10 Ci com a fonte de radiação colocada no centro do cilindro, perpendicular ao topo e base. Este fantoma possui 6 furos equidistantes do centro, três furos a 3 cm e outros tantos a 6 cm do centro, sendo os furos efectuados nas posições 0° , 90° e 180° . Esses furos servem para colocar os dosímetros, bem como o possível uso da câmara de ionização. [4]

Com este fantoma foi possível fazerem-se 20 medições de dose, num intervalo de valores de dose de interesse entre os 1 e os 30 Gy, para a realização da curva de calibração. Esta curva de calibração pode ser usada em praticamente todo tipo de análise na braquiterapia desde que as condições de aquisição do sinal de EPR sejam as mesmas.

A montagem do sistema para a determinação da curva de calibração apresenta-se na figura 16.

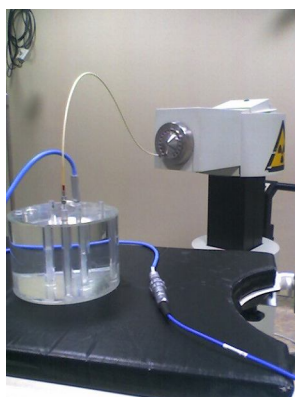


Figura 14 – Fantoma utilizado no serviço de braquiterapia do IPO-Porto. [4]

3.5. Escolha de parâmetros EPR

Os diferentes parâmetros de aquisição foram estudados, em trabalhos anteriores, individualmente, através da variação de cada parâmetro e do cruzamento de dados, para obter o melhor conjunto de parâmetros de forma a otimizar dos sinais de EPR. Foi também analisado anteriormente o sinal da alanina variando os mesmos parâmetros que podem condicionar a obtenção de um bom resultado na medida. [4]

Os principais parâmetros utilizados no equipamento EPR são a modulação de amplitude, modulação de frequência, o tempo de conversão (tempo de aquisição de cada ponto) e a potência de microondas. Assim, analisado o comportamento da alanina, em trabalhos anteriores, quando é variado o sinal com a modulação de amplitude, a modulação de frequência e o tempo de conversão, concluiu-se que:

- Em relação à modulação em amplitude, à medida que a amplitude vai aumentando, há um aumento da intensidade de sinal, embora se possa perder a estrutura fina do espectro. Assim, é usual utilizarem-se valores baixos para a modulação de amplitude.
- Quanto à modulação em frequência, o seu aumento não traz uma melhoria significativa à intensidade do sinal, no entanto, permite um menor ruído do sinal, não sendo de grande importância em doses de radiação elevada, pode ser importante em baixas doses. Também se verifica uma pequena perda de resolução com o aumento da modulação de frequência. É frequente usar-se um valor de frequência não muito elevado.
- O aumento do tempo de conversão tem a vantagem de diminuir o ruído, permitindo obter um sinal em geral mais limpo. Neste caso, para garantir a mínima flutuação possível, foi escolhido o mais alto valor para o tempo de conversão.
- Para uma boa detecção de sinais em termos de amplitude, deve aumentar-se a potência de microondas, a modulação de amplitude ou mesmo o tempo de conversão. O aumento de potência de microondas possui um senão, pelo facto de um excessivo aumento na potência de microondas levar a uma distorção do sinal de EPR. O valor típico aconselhável, neste caso é 4,99 mW. [11]

Depois das várias bandas teóricas serem ajustadas, é possível obter os parâmetros necessários para calcular a densidade de *spins* obtida somando-se as diversas contribuições individuais.

<i>Parâmetro</i>	<i>Valor</i>
Frequência de microondas	9.66(2112) GHz
Potência de microondas	4.99 mW
Atenuação das microondas	16 dB
Campo central	3450 G
Largura do campo magnético	200 G
Modulação da frequência	12,50 Hz
Modulação de amplitude	1,07GHz
Ganho recebido	1×10^5
Constante de tempo	163.84 ms
Tempo de convexão	20.48 ms
Resolução do eixo do campo	2048
Número de scans	15

Tabela 3 – Parâmetros de aquisição da EPR.

3.6. Metodologia para o procedimento *in vivo*

Para a utilização dos dosímetros de alanina *in vivo*, foram colocadas quatro cápsulas de alanina num cateter/sonda rectal (tamanho 24), com duas ranhuras, selada com tecaderme. As cápsulas de alanina foram intercaladas com sementes de iodo, que são radiopactas, mas sem radioactividade, como mostram as figuras seguintes. Ao cateter estava acoplado um fio de chumbo, para facilitar a visualização do seu posicionamento, através das radiografias.



Figura 15 – Montagem experimental da sonda rectal com os dosímetros de alanina utilizado nas pacientes.

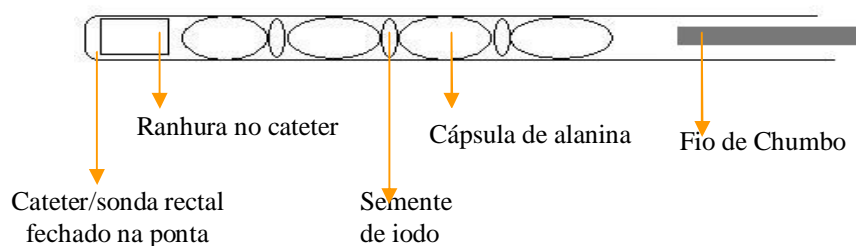


Figura 16 – Esquema da montagem experimental do cateter rectal com os dosímetros de alanina.

A montagem do cateter foi a mesma para as pacientes 1,2,3 e 4, excepto para a paciente 5 que foram apenas colocados 3 dosímetros (pastilhas) de alanina no cateter. Infelizmente para esta última paciente, foi impossível validar qualquer resultado em virtude de muito

provavelmente ter havido contaminações várias na sequência de, ao extrair os dosímetros do cateter ter havido rupturas e espalhamento das cápsulas.

O cateter foi então colocado no recto da paciente após a introdução da fonte no aplicador vaginal, sendo a localização de ambos determinada por imagiologia de raio-X. A fonte tem um sistema de protecção que expõe / tapa as sementes de irídio pelo tempo determinado medicamente. Para irradiar a paciente (e os dosímetros) foi utilizado o *microSelectron HDR (Nucletron)*, com a fonte de ^{192}Ir com uma actividade de 10 Ci.

O posicionamento do cateter com os dosímetros de alanina foi feito, de forma a que não estivessem muito próximos dos órgãos de risco, nem muito afastados do tumor.

No sistema de planeamento, o *software* utilizado pelo serviço de braquiterapia do IPO-Porto, são marcados os órgãos de risco, a bexiga e o recto, pois estes são difíceis de se distinguirem por densidades nas radiografias. São também marcadas as sementes de iodo e as cápsulas de alanina, sensivelmente no centro. Este sistema de planeamento assume uma posição central para o cateter no recto, o que na realidade pode não acontecer, pois o cateter com os dosímetros pode estar mais ou menos desviados do centro. De referir ainda que o sistema de planeamento não considera, no cálculo das doses estimadas num dado ponto, as diferentes densidades dos diferentes tecidos.

O tratamento é então realizado a cinco pacientes, com as doses prescritas representadas na tabela seguinte. Na tabela estão representadas as doses nas posições marcadas pelo sistema de planeamento, para cada paciente, sendo BP1 a BP5 os pontos da bexiga e de AL1 a AL4 os pontos dos dosímetros de alanina.

	Ponto	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Dose planeada (cGy)	Dose de Referência (cGy)	Tempo de tratamento (s)
Paciente 1	BP1	7.4	-22.9	26.4	270.69	700.0	529.0
	BP2	7.2	-18.7	21.6	392.70		
	BP3	7.1	-17.7	15.9	556.89		
	BP4	6.9	-19.6	10.8	632.20		
	BP5	5.7	-25.8	6.5	486.97		
	AL1	-4.8	23.6	16.6	412.56		
	AL2	-8.0	23.9	5.2	548.46		
	AL3	-10.3	25.5	-5.6	503.44		
	AL4	-9.5	27.0	-17.5	398.10		
Paciente 2	Ponto	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Dose planeada (cGy)	700.00	526.3
	BP1	-3.5	-23.8	27.2	264.89		
	BP2	-4.2	-20.9	23.7	344.08		
	BP3	-4.6	-19.5	19.2	454.36		
	BP4	-4.9	-20.7	12.8	571.60		
	BP5	-5.9	-24.7	8.1	509.51		
	AL1	-7.2	22.3	12.0	513.16		
	AL2	-3.5	23.7	1.0	637.14		
	AL3	-0.5	25.2	-9.9	564.65		
	AL4	1.2	28.1	-20.5	378.56		

Paciente 3	Ponto	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Dose planeada (cGy)	500.0	435.4
	BP1	-33.2	-18.3	26.6	383.65		
	BP2	-32.5	-15.4	18.2	622.72		
	BP3	-35.5	-17.9	10.5	528.65		
	AL1	-14.9	30.3	26.6	151.21		
	AL2	-14.9	26.1	17.6	214.66		
	AL3	-15.8	22.1	8.5	289.17		
	AL4	-15.7	18.1	-1.4	346.42		
Paciente 4	Ponto	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Dose planeada (cGy)	500.0	435.4
	BP1	2.4	-34.1	-2.1	388.11		
	BP2	2.5	-32.5	2.5	407.13		
	BP3	2.0	-33.9	8.8	318.61		
	AL1	4.8	21.3	6.2	264.56		
	AL2	3.5	20.1	-3.1	325.31		
	AL3	2.7	19.4	-13.9	322.42		
	AL4	3.7	18.6	-20.8	291.37		
Paciente 5	Ponto	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	Dose planeada (cGy)	500.0	435.4
	BP1	-2.6	-23.9	-16.6	421.57		
	BP2	-2.9	-22.2	-23.5	555.25		
	BP3	-3.8	-25.1	-28.3	456.67		
	AL1	-3.3	35.9	-8.9	166.33		
	AL2	-4.2	33.2	-20.8	232.87		
	AL3	-4.7	31.5	-28.4	266.92		

Tabela 4 – Doses prescritas às cinco pacientes.

Terminado o tratamento, o cateter foi retirado do recto da paciente, desinfetado e os dosímetros foram removidos da sonda, pela ordem como estavam aí colocados, ficando prontos para ser analisados no EPR. Foram realizados tratamentos válidos em quatro pacientes (duas com irradiação de 7 Gy e duas com irradiação de 5 Gy), o que resultou num total de dezasseis cápsulas de alanina, para serem analisadas no espectrómetro EPR. Todo este processo decorreu no IPO-Porto, com a supervisão dos físicos hospitalares e do pessoal médico do serviço de braquiterapia. No departamento de Física da Universidade de Aveiro foi analisada, individualmente, cada cápsula de alanina, no espectrómetro EPR, *Bruker ESP 300*.

Colocou-se uma cápsula de cada vez, no tubo do porta-amostras, e de seguida colocou-se este na cavidade ressonante do EPR. Assim foram medidos os espectros EPR da alanina em várias posições angulares e de seguida foram reconstruídos os espectros teóricos, para a curva de calibração e para os resultados *in vivo*. Os dados finais para cada análise resultam da média obtida para cada posição angular da cápsula.

4. Tratamento de dados e Discussão de resultados

4.1. Reconstrução do Espectro

Para qualquer dose, o sinal gerado pelo equipamento EPR possui duas componentes de ruído: uma de alta frequência associada à electrónica do equipamento e, outra de baixa frequência proveniente do acoplamento da cavidade de ressonância com o sistema de medida, que fomenta uma distorção na linha de base do sinal (*baseline*). No caso deste trabalho, pode existir ainda um sinal de fundo na alanina não irradiada (*background*) proveniente do processo de fabricação dos dosímetros. [10, 31, 32, 33, 34, 35]

No caso do dosímetro de alanina ser irradiado a baixa dose (1 a 3 Gy), obtém-se um sinal pouco definido, as cinco linhas espectrais duplamente desdobradas são muito pouco perceptíveis, apresentando um enorme ruído. Desta forma o ajuste teórico é de vital importância para obter um sinal válido.

O procedimento requer um espectro de alanina irradiada “limpo” de todas as possíveis contribuições para o ruído. Isso é feito considerando os seguintes passos:

- a) Sinal do tubo porta-amostras vazio.
- b) Sinal do dosímetro de alanina não irradiado.
- c) Obter o sinal nativo do dosímetro de alanina não irradiado ($c = b - a$).
- d) Sinal “em bruto” do dosímetro de alanina irradiado.
- e) Obter sinal nativo do dosímetro de alanina irradiado ($e = d - a - c$). [11]

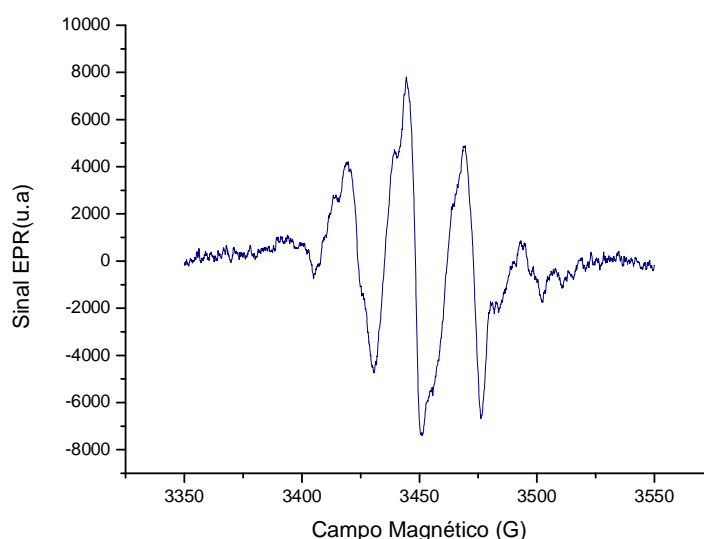


Figura 17 – Espectro EPR de uma cápsula de alanina irradiada.

Depois de se obter um espectro do dosímetro de alanina irradiado “limpo”, efectua-se a integração do sinal de forma a determinar os parâmetros relevantes para o cálculo da densidade

de *spins* existentes na amostra, com a vantagem de se obter mais facilmente um ajuste teórico correcto e preciso das bandas espectrais correspondentes às transições de *spin*.

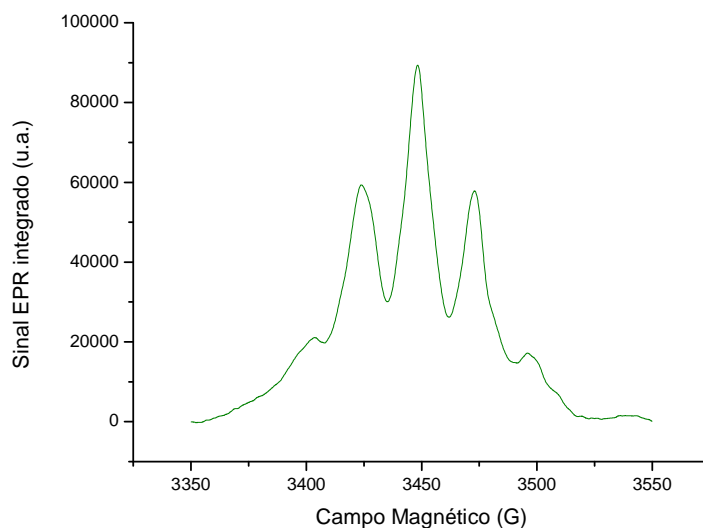


Figura 18 – Espectro EPR integrado de uma cápsula de alanina.

A partir dos valores integrados, é possível identificar os cinco picos duplamente desdobrados (os dez picos individuais) que constituem o sinal, obtendo-se também parâmetros essenciais ao cálculo da densidade de *spins*, I_N , ΔH^2 e H , através do ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, sendo um ajuste gaussiano, devido a tratar-se de material amorfo o que faz os sinais serem longos, pois o material amorfo tende a alargar os sinais correspondentes às transições entre níveis de energia. [11]

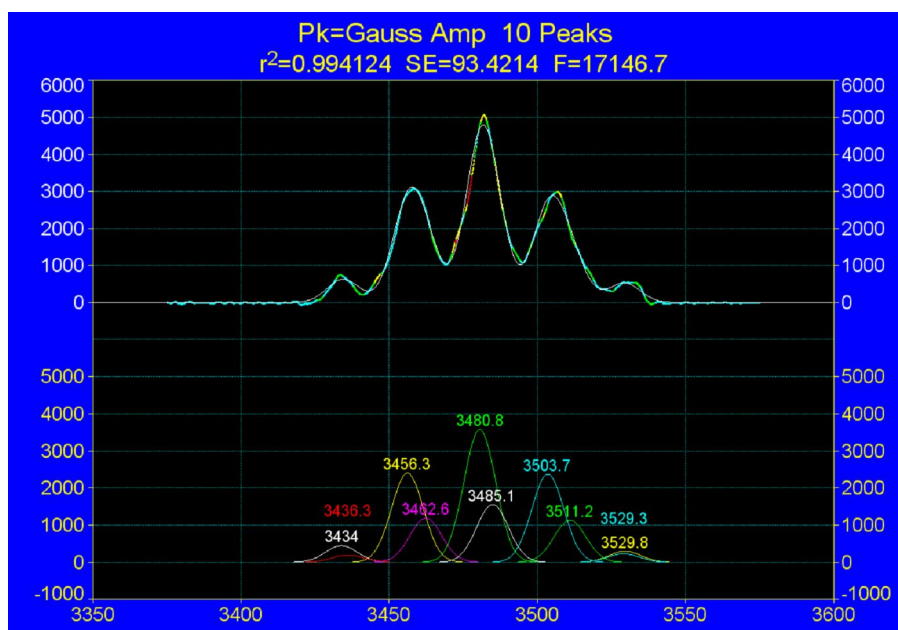


Figura 19 – Ajuste teórico das dez bandas do espectro integrado, com o Peakfit.

Este ajuste é feito com base no conhecimento das relações de intensidade entre os cinco picos (1:4:6:4:1) e do valor de g de cada um dos cinco picos do principal radical da alanina e, sendo possível fixar estes parâmetros, pode garantir-se uma igualdade relativa de condições a nível de ajuste para todas as amostras.

Sabendo que a alanina forma um segundo radical, utiliza-se a separação espectral em relação às bandas do primeiro radical que é entre 8 e 12 G (Gauss), no máximo, como critério para o ajuste relativo às intensidades. Estes valores (entre 8 e 12 G) para a separação são observados experimentalmente, pois não existe nenhuma teoria científica que a explique.

Fazendo a integração dos dez picos, a partir dos valores encontrados pode obter-se um sinal com comportamento igual ao sinal obtido por EPR, que é de facto uma derivada. É possível fazer a comparação gráfica com o espectro obtido e o espectro teórico.

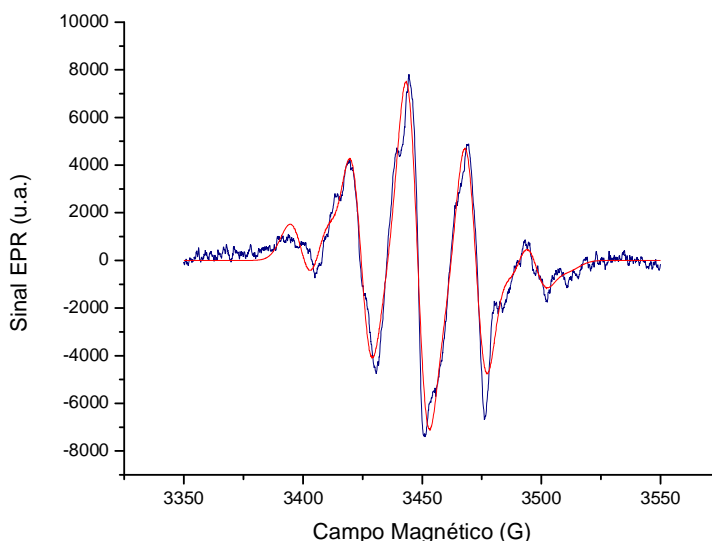


Figura 20 – Comparação do ajuste teórico com os valores obtidos.

A reconstrução teórica do sinal de EPR é sempre efectuada de acordo com a equação da densidade de *spins*, de onde se obtém a densidade de radicais formados.

4.2. Curva de Calibração

Foi efectuado um plano dosimétrico do tempo de exposição da fonte ^{192}Ir , de forma a corresponder às doses pretendidas. Para a curva de calibração foram usados 4 valores de dose distintos: 3000.0cGy, 2700.0cGy, 2350.0cGy e 1900.0cGy, com dois dosímetros por cada valor de dose. Foi efectuada a média dos dois dosímetros de cada valor de dose para o posterior cálculo do valor da densidade de *spins*, sendo o valor final da média dos dois dosímetros normalizado à massa dos mesmos.

As figuras seguintes mostram a localização dos pontos no fantoma durante a irradiação para a curva de calibração bem como as curvas de isodoses previstas pelo sistema de planeamento.

No fantoma existem cinco locais possíveis de colocação dos dosímetros, que se identificam na figura 21 como os pontos de A a E (apenas variam nas posições de x).

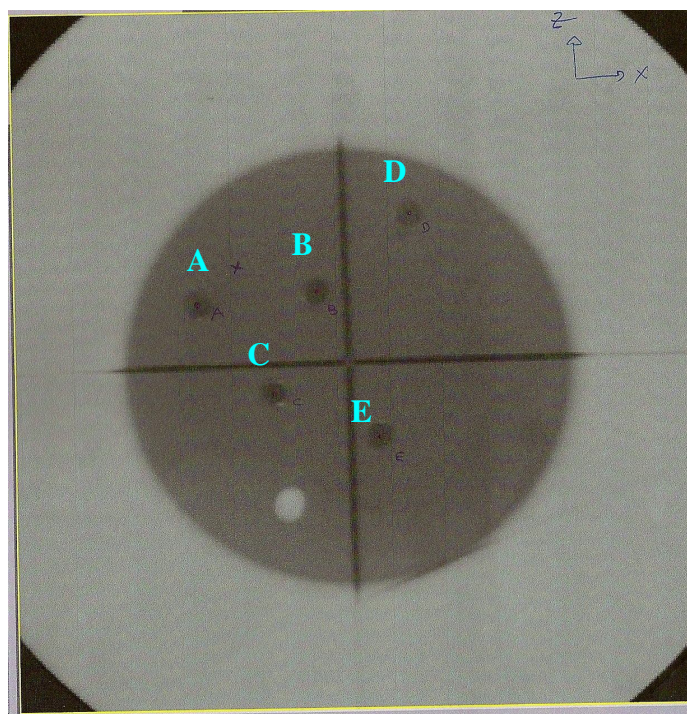


Figura 21 – Visualização do fantoma em radiografia.

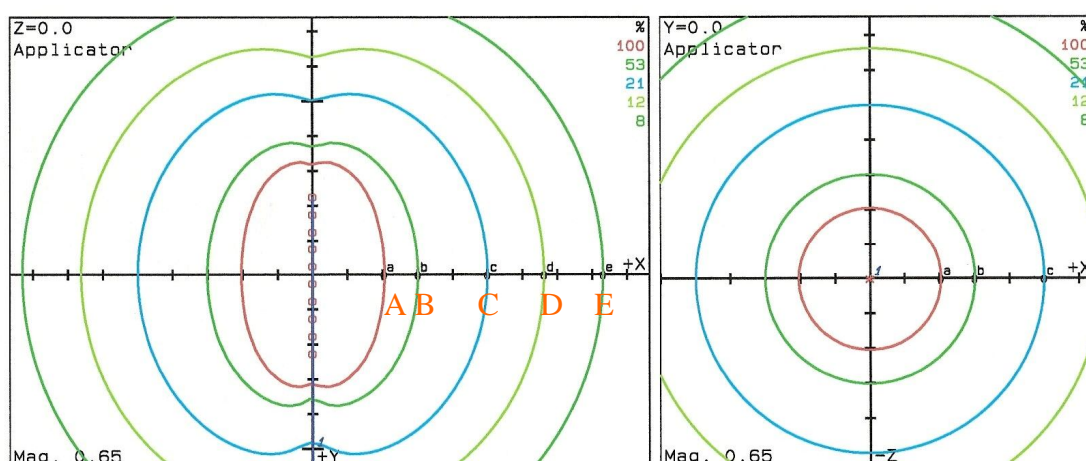


Figura 22 – Visualização da curva das isodoses do sistema de planeamento no fantoma.

Pode verificar-se que como os dosímetros estão posicionados a diferentes distâncias da fonte, são obtidos vários valores de doses irradiadas nesses pontos, o que possibilita a existência de vários pontos possíveis para a construção da curva de calibração. Estas doses

medidas para a curva de calibração estão apresentadas na tabela seguinte e são as doses planeadas. No entanto como estas medições são realizadas no fantoma podem considerar-se estas doses planeadas como as doses realmente irradiadas nos dosímetros.

<i>Ponto</i>	<i>X (mm)</i>	<i>Dose medida (cGy)</i>
A	20.4	3000.00
		2700.00
		2350.00
		1900.00
B	30.1	1596.96
		1437.26
		1250.95
		1011.41
C	50.0	637.85
		574.06
		499.65
		403.97
D	66.2	204.10
		287.05
		232.08
E	83.1	204.10
		177.64
		143.62

Tabela 5 – Tabela de doses da curva calibração e da posição dos pontos do fantoma.

Foram calculados os valores para a densidade de *spins*, através dos parâmetros I_N , ΔH^2 e H , obtidos a partir do ajuste teórico no *Peakfit* e através da equação 27, sendo G_m , H_{mod} e P parâmetros definidos na tabela 4. Uma vez calculada a densidade de *spins*, determinou-se o gráfico para a curva de calibração e a relação linear entre a densidade de spins e a dose planeada.

Para os cálculos foi usada directamente a relação N_s / K (uma vez que K é uma constante). A figura 23 mostra o gráfico para a curva de calibração.

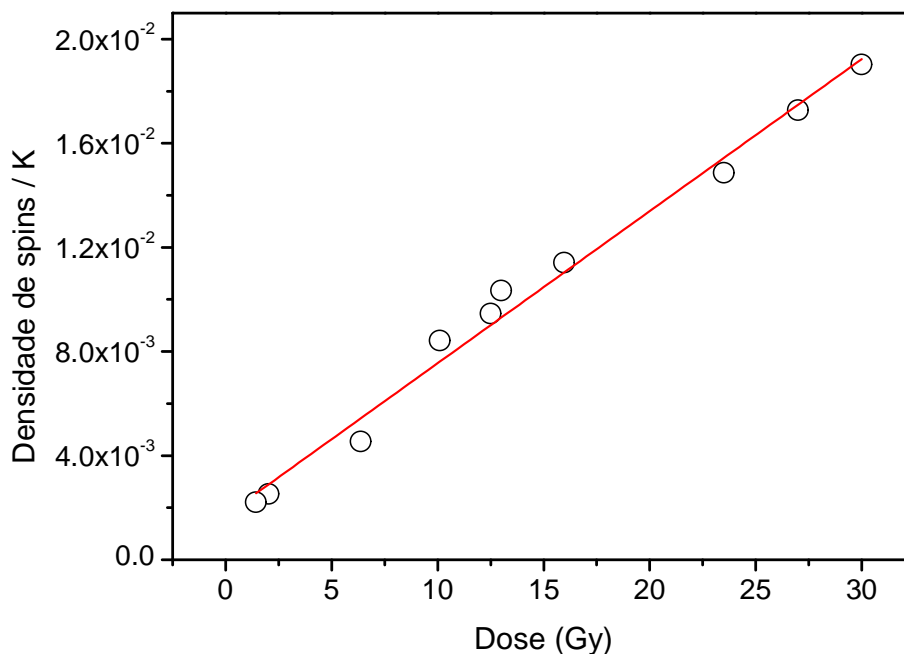


Figura 23 – Gráfico para a curva de calibração. Densidade de *spins*/K em função da dose planeada(Gy).

Este mostra a relação linear entre a densidade de *spins* (N_{spins}/K) e a dose, sendo a sua equação dada por:

$$\frac{N_{spins}}{K} = 5.84 \times 10^{-4} \cdot dose + 1.71 \times 10^{-3} \quad (33)$$

O mínimo valor possível de medir é de aproximadamente 1 Gy pelo que, embora se tenha ganho muito na resolução face ao tradicional método de leitura pico-a-pico (neste caso temos cerca de 2 Gy para um valor mínimo mensurável) estamos de facto num limiar de muito difícil resolução.

4.3. Resultados *in vivo*

Após a obtenção da curva de calibração, pretendeu-se verificar *in vivo*, o valor da dose recebida por cada dosímetro e comparar esta dose com a prescrita pelo sistema de planeamento.

A figura seguinte mostra esquematicamente a correspondência entre a imagem de raio-X anterior (de perfil) e a localização anatómica do aplicador, fonte, contraste de bexiga, recto e cateter com dosímetros (estimativa), para uma melhor compreensão das imagens obtidas.

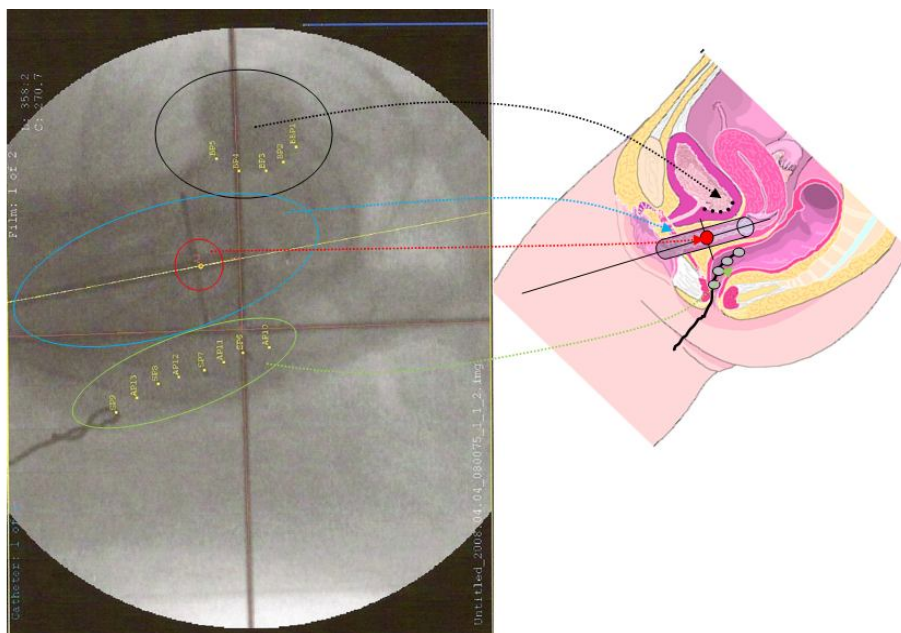


Figura 24 – Correspondência anatômica (em esquema) entre a imagem de raio-X de uma paciente e a localização dos dosímetros e fonte.

As figuras seguintes apresentam as imagens da marcação da bexiga, do recto e dos dosímetros, no sistema de planeamento e nas radiografias, com o aplicador da fonte alinhado na origem. As curvas de isodoses estão igualmente apresentadas. De notar que as imagens das radiografias da paciente 1 encontram-se invertidas.

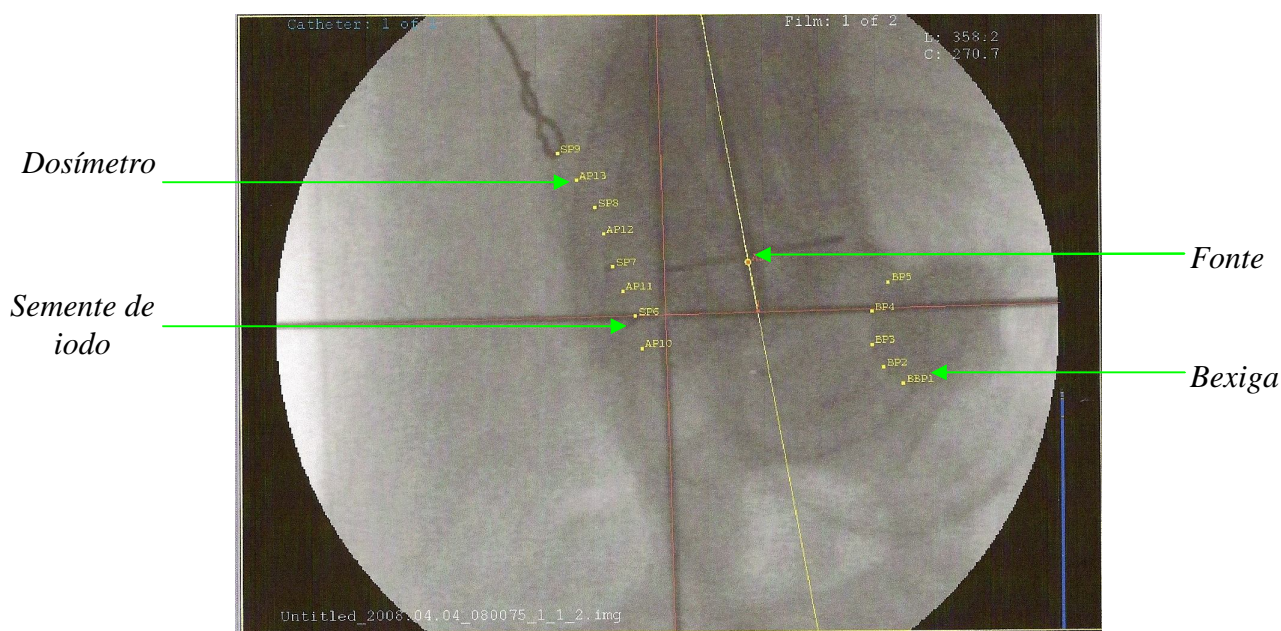


Figura 25 – Visualização de perfil da zona pélvica da paciente 1 em radiografia, com as respectivas marcações.

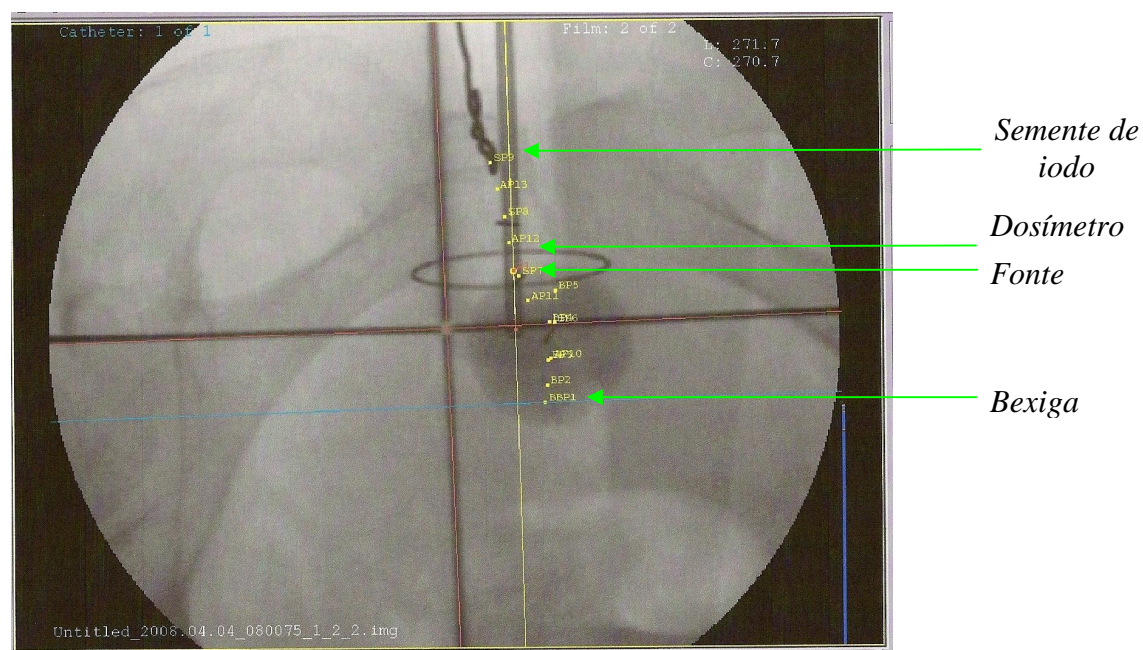


Figura 26 – Visualização de topo da zona pélvica da paciente 1 em radiografia, com as respectivas marcações.

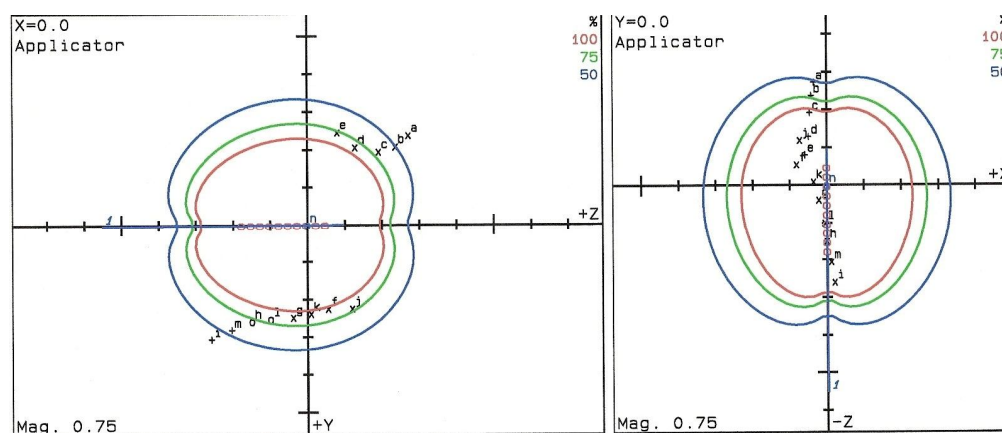


Figura 27 – Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 1.

Nas curvas de isodoses das pacientes 1 e 2, os pontos de *a* a *e* representam os pontos da bexiga, os pontos de *f* a *i* representam os pontos das sementes de iodo e os pontos de *j* a *m* representam os dosímetros de alanina.

Atendendo a que a alanina é “transparente” aos raios-X, foram colocadas as “sementes” de iodo a fim de ser possível estimar a localização da cápsula com alanina e referenciar essa coordenada ao sistema de planeamento. Considerou-se (correctamente) que os dosímetros estariam localizados exactamente a meio de duas “sementes” consecutivas.

Nas curvas de isodoses da paciente 3, 4 e 5 os pontos de *a* a *c* representam os pontos da bexiga e os pontos de *d* a *g* representam os dosímetros de alanina.

Ainda de referir que no caso da paciente 3 a bexiga não está na localização “normal” ou usual, está um pouco deslocada do centro, como se observa na figura 28.

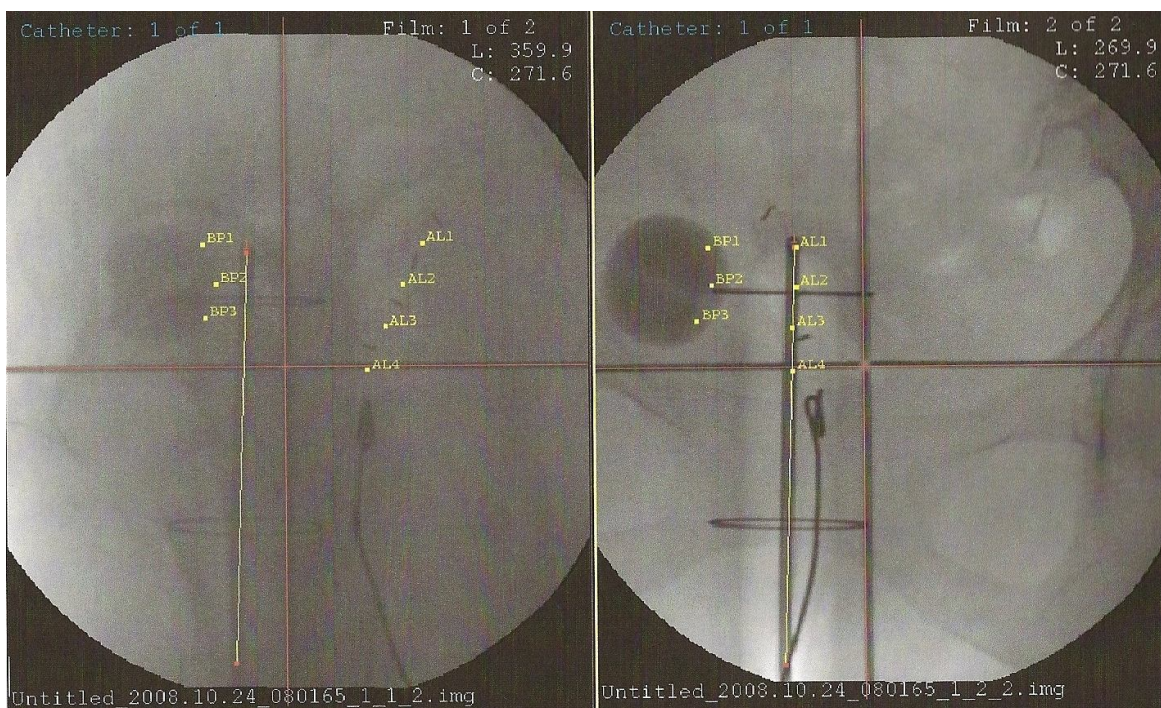


Figura 28 – Visualização lateral (à esquerda) e de topo (à direita) da zona pélvica da paciente 3, com a bexiga com localização anormal, em radiografia, com as respectivas marcações.

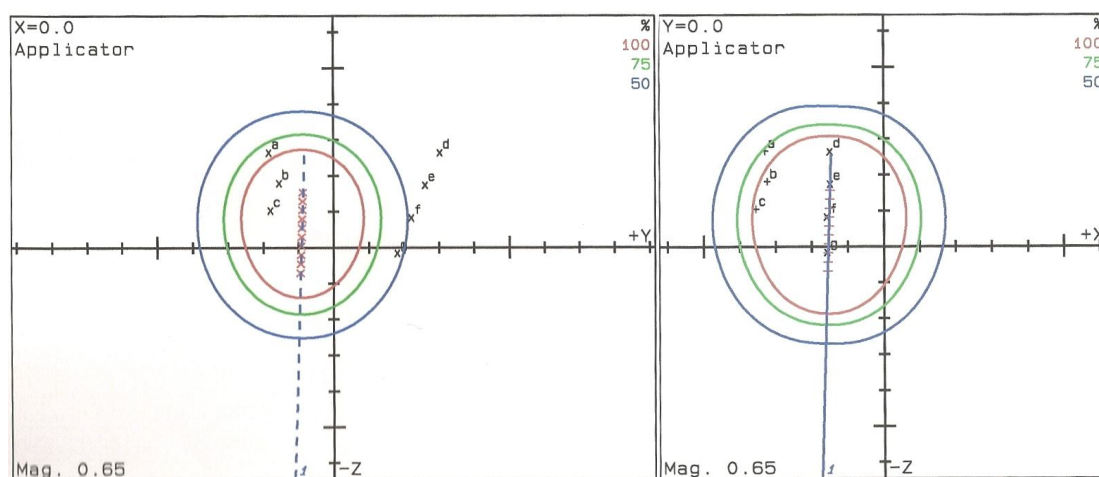


Figura 29 – Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 3.

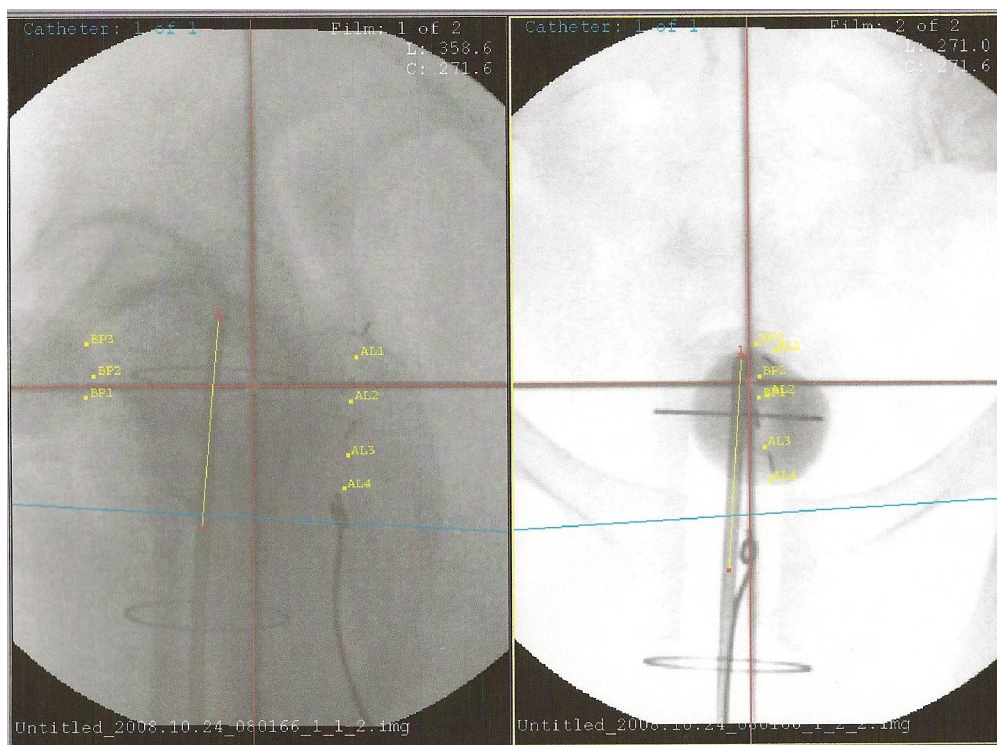


Figura 30 – Visualização lateral (à esquerda) e de topo (à direita) da zona pélvica da paciente 4, em radiografia, com as respectivas marcações.

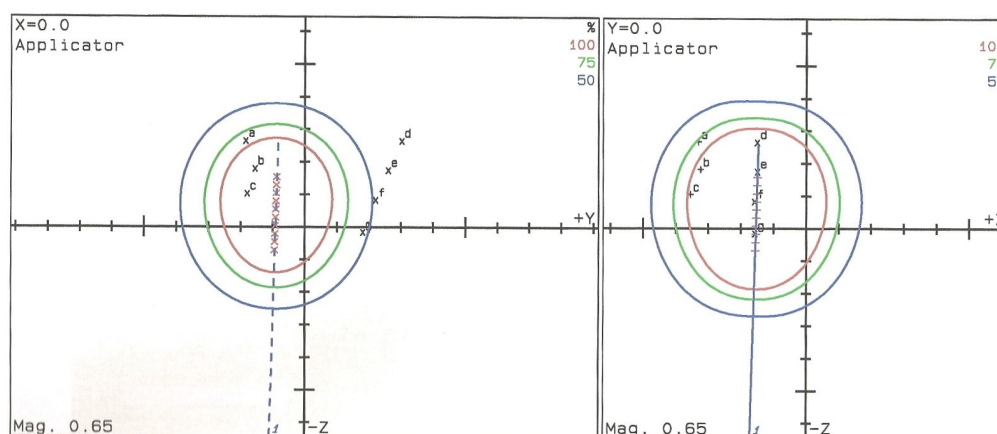


Figura 31 – Visualização das curvas das isodoses com as marcações dos órgãos, dos dosímetros e da fonte, no sistema de planeamento para a paciente 4.

Calculada a densidade de *spins* para cada dosímetro, novamente através da equação 27, como para a curva de calibração, determinaram-se os resultados para as doses absorvidas esperadas nos dosímetros, a partir da expressão determinada pela curva de calibração (equação 33). Estes resultados estão na tabela seguinte. Note que a dose planeada é a dose que o sistema de planeamento considera que foi absorvida. A dose reconstruída é a dose calculada e a dose que foi realmente absorvida pela paciente. Nesta tabela estão também representadas as variações entre a dose planeada e a dose reconstruída (realmente irradiada).

Paciente 1	Ponto	Dose Planeada (cGy)	Dose reconstruída (cGy)	Variação (%)
	AL1	412.56	360 ± 118	- 12.7
	AL2	548.46	NA	NA
	AL3	503.44	382 ± 120	-24.1
	AL4	398.10	253 ± 106	-36.4
Paciente 2	Ponto	Dose Planeada (cGy)	Dose reconstruída (cGy)	Variação (%)
	AL1	513.16	520 ± 111	+1.4
	AL2	637.14	572 ± 101	-10.2
	AL3	564.65	520 ± 105	-7.9
	AL4	378.56	363 ± 106	-4.1
Paciente 3	Ponto	Dose Planeada (cGy)	Dose reconstruída (cGy)	Variação (%)
	AL1	151.21	138 ± 101	-8.6
	AL2	214.66	198 ± 103	-7.5
	AL3	289.17	237 ± 109	-17.9
	AL4	346.42	293 ± 102	-15.3
Paciente 4	Ponto	Dose Planeada (cGy)	Dose reconstruída (cGy)	Variação (%)
	AL1	264.56	214 ± 109	-18.9
	AL2	325.31	221 ± 108	-32.0
	AL3	322.42	261 ± 108	-18.9
	AL4	291.37	398 ± 110	+36.7

Tabela 6 - Resultados obtidos para as doses planeadas / reconstruídas das cinco pacientes.

O sistema de planeamento não assume qualquer margem de erro pelo que a comparação deve ser feita aos valores médios reconstruídos (variação percentual da tabela 9).

As variações percentuais obtidas, por terem sido obtidas com o método de integração dos espectros do EPR, são inferiores às variações encontradas nos artigos encontrados sobre este tipo de dosímetros

No caso do dosímetro AL2 da paciente 1 não foi possível extrair qualquer sinal de EPR. Uma possível explicação poderá residir em alguma contaminação da alanina.

O sistema de planeamento do serviço de braquiterapia do IPO-Porto faz considerações práticas que na realidade estão erradas, como:

- Densidade igual dos tecidos humanos;
- Marcação dos pontos do dosímetro é feita aproximadamente ao centro, visto que pelas imagens do raio-X não é possível a clara e nítida visualização dos dosímetros;
- Actividade da fonte sempre com o mesmo valor, o que pode nem sempre ser a realidade.

Como primeiras conclusões é possível observar que os resultados obtidos para a paciente 1 estão nitidamente abaixo do planeado com diferenças significativas sendo contudo uma tendência constante. Isto sugere que a dose real no recto foi inferior à estimada pelo sistema de planeamento. Algumas explicações podem ser avançadas para este facto sendo a mais provável

que a anatomia da paciente na zona vagina / recto determinou uma maior absorção de radiação nos tecidos intermédios (algo que não é contabilizado no sistema de planeamento) e a dose efectivamente localizada no dosímetro foi inferior. Naturalmente que o inverso também poderia ter acontecido e regra geral este primeiro conjunto de dados (que deve-se repetir por mostrarem uma tendência clara de doses mais baixas do que o estimado) mostra como podemos na realidade ter um resultado significativamente diferente do previsto. Mais do que nunca, o controle dosimétrico é fundamental. Uma nota especial para o dosímetro AL2 da paciente 1, como já se referiu, não foi possível extrair qualquer sinal do mesmo. Neste caso, foi mesmo tentado obter sinais com parametrizações e posicionamentos relativos na cavidade do EPR diferentes mas sempre sem sucesso. A explicação mais provável é ter havido uma contaminação não identificada da alanina do dosímetro, ou aquando da sua fabricação ou aquando da sua manipulação. De notar que estes casos já foram anteriormente observados [4, 11], não havendo ainda uma explicação cabal até porque o processo de fabricação / manipulação / armazenamento / transporte / medição é longo e complexo e os dosímetros ilegíveis, para além da aleatoriedade representam apenas menos do que 5% do total. Futuros estudos estão a ser feitos no sentido de tentar obter resposta a esta “anormalidade”.

Relativamente à segunda paciente é fácil de verificarmos que as doses reconstruídas estão claramente dentro do simulado pelo sistema de planeamento de tratamento. As variações mais significativas (AL2 e AL3) encontram uma possível explicação similar àquela que foi adiantada para a paciente 1, mas no global as diferenças são normais neste tipo de tratamento. Embora não haja uma margem de erro obtida a partir do sistema de planeamento, o facto de o mesmo considerar que todo o tecido entre a fonte e o dosímetro é de igual densidade, quando na realidade temos diferentes órgãos e tecidos (e mesmo alguma possível presença de ar), as nossas anteriores experiências [4, 11], sugerem que a margem de erro não será inferior àquela que determinamos experimentalmente a partir da reconstrução teórica.

Relativamente às pacientes 3 e 4, a tendência é similar à notada para as outras pacientes, ou seja, um valor calculado de dose inferior ao planeado, à excepção do dosímetro AL4 da paciente 4 onde claramente se verifica uma subida. Estas pacientes foram submetidas a um tratamento com uma dose da fonte de 5 Gy, inferior aos 7 Gy das pacientes 1 e 2. Isto traduz-se numa extraordinária dificuldade acrescida para a reconstrução teórica dos espectros de EPR e naturalmente a imprecisão é também superior. Para além das explicações genéricas dadas anteriormente para as outras pacientes, os maiores desvios obtidos com estas pacientes encontram também explicação no processamento dos sinais, mesmo utilizando o nosso método (inovador) de reconstrução teórica total do espectro (e não da medida da intensidade pico-a-pico da transição central). Como exemplo, a figura seguinte mostra uma reconstrução teórica de um sinal de cerca de 2Gy onde se pode verificar a enorme complexidade do ajuste (nomeadamente na aferição da *baseline*) com o conseqüente aumento de erro. Na técnica clássica de ajuste pico-a-pico, o erro seria de facto muito maior inviabilizando provavelmente qualquer leitura.

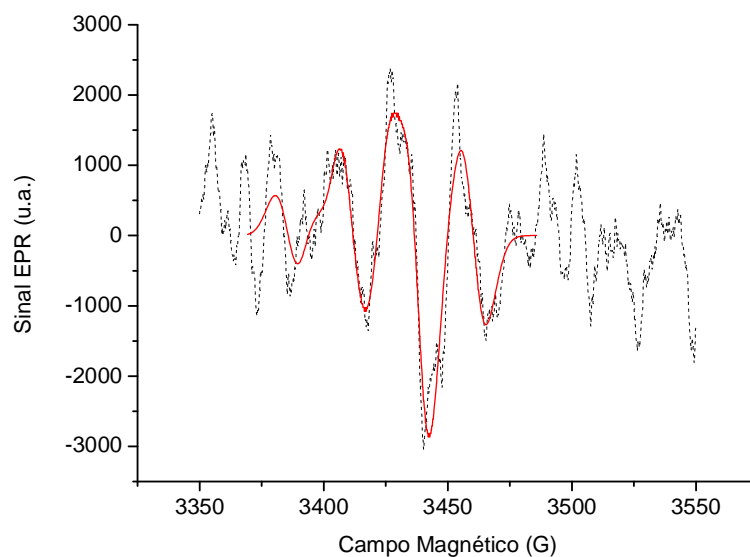


Figura 32 – Sinal de um dosímetro irradiado com cerca de 2 Gy onde se mostram os piores efeitos de *background* que é possível de encontrar no EPR.

Para a paciente 5 não foram obtidos quaisquer resultados válidos apesar da tentativa de obtenção de sinais com diferentes posicionamentos relativos do dosímetro na cavidade do EPR e apesar também das várias tentativas de reconstrução teórica do espectro obtido.

Com estes resultados, fica pois, e pela primeira vez demonstrada, a possibilidade real de aplicação da dosimetria de alanina / EPR no controle da braquiterapia de MDR / HDR para doses intermédia (abaixo de 10 Gy).

5. Conclusões

O objectivo deste trabalho foi cumprido, no entanto seria interessante obter mais resultados *in vivo* dos dosímetros de alanina/EPR, o que depende da disponibilidade dos serviços de Física Médica do IPO do Porto e da existência de pacientes com o perfil adequado (bem como as respectivas autorizações para experiências *in vivo* embora inócuas).

Após a análise dos resultados conclui-se que estes dosímetros podem ser utilizados em dosimetria *in vivo*, em tratamentos de tumores do tipo endométrio operado, apesar de a sua análise requerer o espectrómetro EPR, o que torna o processo de análise dos dosímetros muito lento, podendo mesmo ser impraticável num serviço hospitalar quotidianamente. Uma possibilidade seria a sua aplicação em casos medicamente considerados de risco a fim de se obter um controle mais eficaz do tratamento, visto que os tratamentos em braquiterapia se realizarem por fraccionamento. Se o sistema dosimétrico alanina / EPR for utilizado numa sessão de tratamento, na sessão seguinte é possível ajustar a dose a ser irradiada no volume alvo com maior precisão, de forma a afectar de uma forma não tão intensa os tecidos e órgãos que rodeiam o tumor.

As doses previstas pelo sistema de planeamento estão, na sua maioria em concordância com as doses realmente irradiadas, ou segundo uma tendência decrescente (pelos motivos explicados atrás) ou mesmo coerentes com o sistema de planeamento, considerando naturalmente as condições em que o mesmo faz as simulações.

Dos resultados obtidos é possível abrir uma nova porta no desenvolvimento deste tipo de dosimetria para o controle em braquiterapia. Aliado ao método de reconstrução teórica (por nós colocado em prática num passado recente) a correcta parametrização do equipamento de EPR e a correcta simulação do sinal, permitiram pela primeira vez obter resultados significativos em braquiterapia ginecológica MDR / HDR para doses inferiores a 10 Gy em experiências *in vivo* com margens de erro inferiores a 37%. Naturalmente que futuros desenvolvimentos irão ser dados no sentido da maior optimização. A extensão de dados colectados a partir de um maior número de pacientes permitirá obter uma “janela de trabalho” mais abrangente onde se possam identificar outras dificuldades até agora ignoradas e de certa forma, ajudar a validar a técnica.

No actual ponto de situação, os objectivos inicialmente propostos foram cumpridos. Validou-se a técnica de reconstrução teórica do sinal de EPR como uma vantagem acrescida na determinação da dose, em comparação com a técnica de medição pico-a-pico, e verificou-se, do ponto de vista médico a possibilidade de experiências *in vivo*, e pelos resultados obtidos (com todas as considerações sobre os mesmos e o sistema de planeamento já efectuada) podem ser considerados muito bons e encorajadores para o futuro. Finalmente é de referir que os dados obtidos, nesta região de dose e com as margens de erro obtidos, são até agora inéditos.

Em termos de aplicação prática dos dosímetros de alanina / EPR, podemos considerar os casos em que há a reincidência do tumor no mesmo local. Como consequências físicas dos tratamentos de braquiterapia ginecológica, existe o risco de lesões graves para os tecidos envolventes e órgãos de risco, deixando-os debilitados. Se existir a necessidade de voltar a fazer tratamentos no mesmo local, é essencial controlar a dose recebida por estes órgãos e tecidos, de forma a prevenir lesões permanentes nestes.

É também importante o uso dos dosímetros de alanina / EPR nas sessões de tratamento fraccionado de braquiterapia, de forma a que seja possível controlar e ajustar a dose a aplicar, e por conseguinte a dose absorvida pelos tecidos, de uma sessão para outra.

6. Referências Bibliográficas

- [1] Jerrol T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt Jr., John M. Boone, *The Essential of Medical Physics*, Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2002.
- [2] Ervin B. Podgorsak, Ph.D. *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, May 2005.
- [3] Salgueiro, L. e Ferreira. *Introdução à Biofísica*. Fundação Calouste Gulbenkian. 1991.
- [4] Carlos Alberto Ferreira Marques, *Aplicação da dosimetria de alanina/EPR em fantoma para a braquiterapia*. Relatório de Projecto da Licenciatura de Engenharia de Física, Universidade de Aveiro, 2007.
- [5] Fábio Antonio Schaberle e Nelson Canzian da Silva. *Introdução à Física da Radioterapia*. Departamento de Física. Universidade Federal de Santa Catarina, 2000.
- [6] John D. Enderle, Susan M. Blanchard e Joseph D. Bronzino, *Introduction to Biomedical Engineering*. Academic Press, 1999.
- [7] Russell K. Hobbie, *Intermediate Physics for Medicine and Biology*. Biological Physics Series, 3ª edição, Springer-Verlag, 1997.
- [8] L.O. Franco, C.E. de Almeida. *Dosimetria “In Vivo” em radioterapia*. Laboratório de Ciências Radiológicas (LCR/UERJ), Rio de Janeiro, Brasil, Junho de 2006.
- [9] IAEA – TECDOC – 1151. *Aspectos Físicos de la Garantía de Calidad en Radioterapia: Protocolo de Control de Calidad*. OIEA, Viena, 2000.
- [10] F. J. Ahlers, C. C. J. Schneider, *Rad. Protc. Dosimetry*, 37 (1991) 117.
- [11] Ângelo Filipe Ramos Freitas de Castro. *Aplicação da Dosimetria de Alanina/ EPR na Radioterapia*. Dissertação de Mestrado, Universidade de Aveiro, 2007.

- [12] F. Chen, D. T. Covas, O. Baffa, *Appl. Radiat. Isot.*, 55 (2001) 55.
- [13] F. A. M. Silveira, O. Baffa, *Appl Radiat. Isot.*, 46 (1995) 827.
- [14] McMillan and Juan A. *Paramagnetismo Eletrônico*. Oea, 1975.
- [15] R. V. Parish. *NMR, NQR, EPR e Mössbauer Spectroscopy in Inorganic Chemistry*. Ellis Horwood, 1990.
- [16] Mojgan Z. Heydari, Eirik Malinen, Eli O. Hole, Einar Sagstuen, *J. Phys. Chem. A*, 106 (2002) 8971.
- [17] Erik Malinen, Mojgan Z. Heydari, Einar Sagstuen, Eli O. Hole, *Radiation Research*, 159 (2003) 23.
- [18] C.R. Nave. *HyperPhysics – Quantum Physics*. George State University, 2005.
- [19] M. Ikeya. *New Applications of Electron Spin Resonance: Dating, Dosimetry and Microscopy*. University Osaka, Japan, 1993.
- [20] R. Eisberg, R. Resnick. *Física Quântica – Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas*. Rio de Janeiro: Campus, 1979.
- [21] W. Weltner. *Magnetic Atoms and Molecules*, Dover Publications, Inc., New York, 1989.
- [22] Teresa Maria M. R. C. Monteiro. *Luminescência de defeitos em amostras de GaP tipo n*. Tese de doutoramento, Universidade de Aveiro, 1993.
- [23] G.Vanhaelewyn, S. Amira, W. Mondelaers, F. Callens. *Decomposition study of the electron paramagnetic resonance spectrum of irradiated alanine*. *Applied Radiation and Isotopes*, 56 (2000) 387.
- [24] B. Rakvin. *Double modulation ESR study of irradiated alanine*. *Applied Radiation and Isotopes*, 47 (1996) 1251.
- [25] A. Wiser, C. Lettaua, U. Fill, and D.F. Regulla. *The influence of non-radiation induced ESR background signal from paraffin-alanine probes for dosimetry in the radiotherapy dose range*. *Applied Radiation and Isotopes*, 44 (1993) 235.

- [26] Katarzyna Schultka, Bartłomiej Ciesielski, Krystyna Serkies, Tomasz Sawicki, Zofia Tarnawska and Jacek Jassem. *EPR/alanina dosimetry in LDR brachytherapy – A feasibility study*. Radiation Protection Dosimetry Advance Access, 2006 e referências incluídas.
- [27] Katarzyna Schultka, Bartłomiej Ciesielski, Krystyna Serkies, Barbara Wysocka, Tomasz Sawicki, Zofia Tarnawska, Jacek Jassem. *In vivo dosimetry using electron paramagnetic resonance in L-alanine in gynecological low dose rate brachytherapy*. Journal of Oncology, 2004.
- [28] Peter J. Hoskin. *Radiotherapy in Practice – Brachytherapy*. Oxford University Press, 2005.
- [29] M. Chen, I. Nishimoto, P. Novaes, A. Pellizzon, R. Ferrigno, R. Fogaroli, M. Maia, J. Salvajoli. *Adjuvant radiation therapy for the treatment of endometrial cancer: experience with combination of external radiation therapy and high-dose rate brachytherapy*. Radiologia Brasileira, São Paulo, Brasil, Novembro/Dezembro, 2005.
- [30] B. Schaeken, P. Scalliet, *Appl. Radiat. Isot.*, 47 (1996) 1177.
- [31] Vitaly Nagy, *Appl. Radiat. Isot.*, 52 (2000) 1039.
- [32] Robert B. Hayes, Edwin H. Haskell, Albrecht Wieser, Alexander A. Romanyukha, Byran L. Hardy, Jeffrey K. Barrus, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 440 (2000) 453.
- [33] Vitaly Nagy, Sergey V. Sholom, Vadim V. Chumak, Marc F. Desrosiers, *Appl. Radiat. Isot.*, 56 (2002) 917.
- [34] E. H. Haskell, R. B. Hayes, G. H. Kenner, *Radiation Protection Dosimetry*, 77 (1998) 43.
- [35] Felipe Chen, Carlos F. O. Graeff, Oswaldo Baffa; *Phys. Med. Biol.*, 47 (2002) 1357.